

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



**CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS MATERNAS,  
AMAMENTAÇÃO E COMPOSIÇÃO CORPORAL DAS  
CRIANÇAS: COORTE DE NASCIMENTOS 2004**

**TESE DE DOUTORADO**

**HELEN CASTILLO LAURA**

**ORIENTADORA: INÁ SANTOS DA SILVA  
CO-ORIENTADORA: ALICIA MATIJASEVICH**

Pelotas – RS, 2015

**HELEN CASTILLO LAURA**

**CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS MATERNAS, AMAMENTAÇÃO E  
COMPOSIÇÃO CORPORAL DAS CRIANÇAS: COORTE DE NASCIMENTOS 2004**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em ciências (área do conhecimento: Epidemiologia).

**Orientadora: Iná da Silva dos Santos**

**Co-orientadora: Alicia Matijasevich**

Pelotas – RS, 2015

C352m Castillo Laura, Helen

Características antropométricas maternas, amamentação e composição corporal das crianças: coorte de nascimentos 2004. / Helen Castillo Laura ; orientadora Iná da Silva dos Santos. – Pelotas : Universidade Federal de Pelotas, 2015.

220 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pelotas ; Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, 2015.

1. Epidemiologia 2. Pesos e medidas corporais I. Título.

CDD 614.4

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

**HELEN CASTILLO LAURA**

**CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS MATERNAS, AMAMENTAÇÃO E  
COMPOSIÇÃO CORPORAL DAS CRIANÇAS: COORTE DE NASCIMENTOS 2004**

**Banca examinadora**

Professora Dra. Iná do Silva dos Santos (Presidente)

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas

Professora Dra. Maria Cristina Gonzalez (Revisor externo)

Universidade Católica de Pelotas

Professor Dr. Bernardo Lessa Horta (Revisor interno)

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas

Professora Dra. Maria Cecilia de Assunção (Revisor interno)

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas

**Em todo o tempo ama o amigo e para a hora da  
angústia nasce o irmão. (Provérbios 17:17)**

## AGRADECIMENTOS

A bondade de Deus.

Para aqueles que me acompanharam desde o plano espiritual: a meu avo Carmelo que me ensinou a responsabilidade com a família, a meu amigo Marcos com quem comparti o pensamento de acreditar que com o trabalho fazíamos a diferença para os mais necessitados.

Para minha família, em especial meus amados pais Emma e Juan. A meus irmãos (Roxana, Gabriela, David e Eric) desculpas pela ausência e falta de suporte nos momentos difíceis, mais nenhuma distância enfraqueceu o amor e devoção que sinto por vocês.

Para meus sobrinhos, Sebastian e Santiago, a luz de todos os dias na família. Seu sorriso e o olhar amado é a recompensa de todo sacrifício.

Gostaria agradecer em especial a Prof. Iná S. Santos que fiz e ainda faz parte de minha formação. Obrigada por ser a mais de professora, orientadora e amiga, ter paciência e por me escutar. Deus abençoe.

Para a Prof. Alicia Matijasevich pelos ensinamentos e a orientação brindada. Ao pessoal do CPE e do trabalho de campo das três coortes.

Obrigada aos amigos que me acompanharam nesta trajetória: Erika, Bruna, Natalia, Irani, Carmen e Elaine. Para Jinsun, Lee e Mauren pela motivação continua. Aos amigos que a cidade me outorgou Sonia, Tania, Ricardo, Beatriz e Julia. Na republica: Leticia e Niuria, durante os três anos o convivo foi imensurável.

Ao Eric.

## RESUMO

Castillo, Laura Helen. **Características antropométricas maternas, amamentação e composição corporal das crianças: coorte de nascimentos, 2004**. Tese (Doutorado). Programa de Pós-graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas (UFPel); 2015

Um atual problema de saúde pública em países de baixa e média renda é o incremento da prevalência da obesidade. As mulheres obesas em idade reprodutiva têm risco maior de apresentar resultados adversos durante a gravidez e o parto em comparação com as mulheres com peso normal. Com dados da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004, nesta tese analisou-se primeiramente a associação entre o índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional e ganho de peso gestacional (GPG) (tomados como exposições de interesse) e a composição corporal dos filhos aos 6 anos de idade; e, posteriormente, o efeito do IMC pré-gestacional e do GPG sobre a duração da amamentação exclusiva (até os 6 meses de idade) e de qualquer padrão de amamentação (até os 2 anos de idade). Distintos estudos investigaram a relação entre a obesidade materna e resultados adversos em seus filhos. Considerando o incremento da obesidade nas crianças no contexto atual e da utilização nos últimos anos de métodos indiretos para a determinação da composição corporal, foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise com o objetivo de estabelecer a associação do IMC pré-gestacional e GPG maternos com a composição corporal dos filhos. Informação de dezoito estudos foi revisada, proporcionando evidência que sugere que o sobrepeso materno pré-gestacional é associado com elevada adiposidade nos filhos. No entanto, todos os estudos foram desenvolvidos somente em países de alta renda, o que justifica a procura de evidência em coortes de nascimentos de países de média ou baixa renda. No quinto

acompanhamento da Coorte de Nascimentos 2004 em Pelotas (Brasil), a composição corporal das crianças foi determinada por pletismografia (BODPOD) aos seis anos de idade; informação do peso pré-gestacional, peso no final da gestação e altura materna foram coletadas no estudo perinatal. As análises de regressão linear multivariada em 3156 crianças determinou uma positiva associação do IMC materno pré-gestacional e GPG com a massa gorda (MG), a massa livre de gordura (MLG), índice de massa gorda (IMG), índice da massa livre de gordura (IMLG) e o percentual de gordura corporal (%GC). Para cada kg/m<sup>2</sup> de incremento de IMC materno pré-gestacional, a média de aumento nas crianças foi de 0.11 kg para MG, 0.07 kg/m<sup>2</sup> em IMG e 0.18% em %GC. Para cada quilograma de GPG de incremento, existe em média 0.08 kg de incremento para MG, 0.05 kg/m<sup>2</sup> em IMG, e 0.18% em %GC. Para explorar a relação entre a composição corporal materna e a amamentação, foram utilizadas informações sobre padrões de amamentação aos 3 meses de idade, e duração da amamentação exclusiva e total. O estudo apresentou ausência das diferenças na duração da amamentação exclusiva e total conforme as categorias do IMC pré-gestacional e o GPG, também foi observado incremento na probabilidade preditiva para desmame em filhos de mães obesas aos três anos de idade comparados com aqueles filhos de mães com peso normal. Em resumo, esta tese identificou por um lado o efeito deletério da obesidade materna sobre a adiposidade nas crianças e a menor duração da amamentação.



## ABSTRACT

Castillo, Laura Helen. **Maternal anthropometric characteristics, breastfeeding and chil's body composition: birth cohort, 2004**. These (Doutoral Thesis). Postgraduate Program in Epidemiology. Federal University of Pelotas (UFPel); 2015

A current health problem in low and middle-income countries is the increase of obesity prevalence. The obese women in reproductive age have more risk to present adverse outcomes during pregnancy and delivery in comparison with normal –weight women. Using data from the 2004 Pelotas Birth Cohort, this thesis firstly analysed the association of pre-gestational body mass index (BMI) and gestational weight gain (GWG) (taken as the exposures of interest) and the offspring body composition at the age of 6 years old; and subsequently analysed the effect of pre-gestational BMI and GWG over the duration of exclusive breastfeeding (BF) (from birth to the age of 6 months) and the duration of any BF (until 2 years of age). Reversely, the effect of BF pattern at 3 months of age over maternal post-partum weight retention (PPWR) at 3 and 12 months post-partum was analysed. Several studies investigated the relation between maternal obesity and adverse offspring outcomes. Considering the increase of childhood obesity in the current context and the introduction in the last years of body composition determination by indirect methods, a systematic review of the literature and a meta-analyses were conducted with the aim of assessing the association of maternal pre-pregnancy BMI and GWG with offspring body composition in childhood. Information from eighteen studies reviewed provided evidence suggesting that pre-pregnancy maternal overweight is associated with offspring higher adiposity. However, all the studies were developed exclusively in

high-income countries and this gap justified procuring evidences in birth cohorts of middle or low-income countries. In the fifth follow-up of the 2004 Pelotas Birth Cohort in Brazil, child's body composition was determined by air displacement plethysmography (ADP) at 6 years of age. Information on maternal pre-pregnancy weight, the last weight of pregnancy and maternal height was collected at the perinatal study. A multivariate linear regression analysis including 3156 children found a positive association of maternal pre-pregnancy BMI and GWG with offspring's fat mass (FM), fat-free mass (FFM), fat mass index (FMI), fat-free mass index (FFMI) and body fat percent (BF%). For each  $\text{kg/m}^2$  of maternal pre-pregnancy BMI increase, there was a mean increment of 0.11 kg in offspring's FM, 0.07  $\text{kg/m}^2$  in FMI and 0.18% in BF%. For each kilogram of maternal GWG increase, there was a mean increment of 0.08 kg in offspring's FM, 0.05  $\text{kg/m}^2$  in FMI, and 0.18% in BF%. To explore the relation between maternal body composition and BF, information of BF pattern at 3 months of age and duration of exclusive and of any BF were obtained. The study showed no differences in duration of any BF or EBF according to pre-pregnancy BMI or GWG categories and an increased predicted probability for weaning among children at 3-months of age from obese women, compared with those from mothers with normal pre-pregnancy BMI was observed. As a conclusion, this thesis identified by one side a deleterious effect of maternal obesity over childhood adiposity and over the BF duration.

## SUMÁRIO DA TESE

<b>APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>1. PROJETO DE PESQUISA .....</b>	<b>13</b>
<b>2. RELATORIO DE TRABALHO DE CAMPO .....</b>	<b>102</b>
<b>3. ARTIGOS DA TESE .....</b>	<b>128</b>
<b>ARTIGO 1 .....</b>	<b>129</b>
<i>Maternal and offspring body composition measured by indirect methods: a systematic review and meta-analysis</i>	
<b>ARTIGO 2 .....</b>	<b>167</b>
<i>Relationship between maternal pre-pregnancy BMI, gestational weigh gain and childhood fatness at 6-7 years by air displacement plethysmography”</i>	
<b>ARTIGO 3 .....</b>	<b>197</b>
<i>Maternal pre-pregnancy, gestational weight gain and breastfeeding</i>	
<b>4. COMUNICADO A IMPRESA.....</b>	<b>220</b>

## APRESENTAÇÃO

A presente tese de doutorado foi estruturada de acordo com as normas do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas. Inicialmente apresentamos o projeto de pesquisa atualizando de acordo com as recomendações da banca durante o processo de qualificação. O relatório de campo do acompanhamento da coorte de nascimentos de 2004 de Pelotas, estudo do qual se origina o artigo central da tese, está incluído no projeto de pesquisa.

A tese é composta por três artigos que se complementam no estudo da obesidade materna da composição corporal da criança e da associação entre estes. O primeiro artigo, apresentado de acordo com o formato dos *Cadernos de Saúde Pública*, é intitulado “*Maternal and offspring body composition measured by indirect methods: a systematic review and meta-analysis*”. Uma revisão sistemática da literatura de publicações que investigaram a associação entre as características antropométricas maternas pré-gestacionais ou gestacionais e composição corporal de crianças, determinada por métodos indiretos.

O segundo artigo da tese apresenta a associação entre a obesidade materna pré-gestacional, o ganho de peso gestacional e a composição corporal das crianças aos 6-7 anos de idade. Esse manuscrito está formatado de acordo com as normas da revista *Maternal & Child Nutrition* e é intitulado “*Relationship between maternal pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and childhood fatness at 6-7 years by air displacement plethysmography*”

A associação entre a obesidade materna e a amamentação das crianças pertencentes à coorte de 2004 de Pelotas é apresentada no terceiro artigo deste volume. Este manuscrito está formatado de acordo com as normas da revista *European Journal of Clinical Nutrition* ao qual será submetido e é intitulado “*Maternal pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and breastfeeding*”

Por fim apresentamos um comunicado à imprensa local sobre os principais resultados dos estudos que compõem a tese.

**1. PROJETO DE PESQUISA:**

**Efeito das características antropométricas maternas antes e durante a gestação sobre a composição corporal das crianças aos 6 - 7 anos de idade: coorte de nascimentos de Pelotas, 2004.**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**  
**DOUTORADO EM EPIDEMIOLOGIA**

***EFEITO DAS CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS MATERNAS ANTES E  
DURANTE A GESTAÇÃO SOBRE A COMPOSIÇÃO CORPORAL DAS  
CRIANÇAS AOS 6 - 7 ANOS DE IDADE: COORTE DE NASCIMENTOS DE  
PELOTAS, 2004.***

**Projeto de Pesquisa**

**DOUTORANDA: HELEN CASTILLO LAURA**  
**ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup>. INÁ SANTOS**  
**CO-ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup>. ALICIA MATIJASEVICH**

**Outubro, 2012**

## **SUMÁRIO DO PROJETO DE PESQUISA**

ARTIGOS PLANEJADOS.....	18
ABREVIATURA DE TERMOS.....	19
1. INTRODUÇÃO.....	20
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	23
2.1 IMC materno pré-gestacional e composição corporal em crianças.....	29
2.2 Ganho de peso materno durante a gestação e composição corporal em crianças.....	42
3. JUSTIFICATIVA.....	47
4. MARCO TEÓRICO.....	54
4.1 Hipótese do desenvolvimento da supernutrição fetal.....	55
4.2 Programação fetal do tecido adiposo.....	59
4.3 Fisiopatologia do tecido adiposo.....	61
4.3.1 Adipócito, obesidade e diabetes.....	62
4.3.2 Adipócito, obesidade e gravidez.....	64
4.3.3 Obesidade, genética e genômica.....	64
4.3.4 Obesidade e amamentação.....	65
4.4 Determinantes da adiposidade na infância.....	66
4.4.1 Determinantes socioeconômicos.....	66
4.4.2 Características maternas pré-gestacionais e gestacionais.....	66
4.4.3 Determinantes contemporâneos da criança.....	68
4.5 Modelo teórico e de análise.....	71
4.6 Mensuração da composição corporal.....	72
4.7 Modelos compartimentais.....	73
4.7.1 Modelo bicompartimental.....	73

4.7.2 Modelos multicompartimentais.....	74
4.7.3 Modelo tricompartmental.....	74
4.7.4 Modelo tetracompartimental.....	74
4.8 Métodos indiretos de avaliação da composição corporal.....	75
4.8.1 Absortometria radiológica de dupla energia (DXA).....	75
5. OBJETIVOS .....	75
5.1 Objetivo geral.....	75
5.2 Objetivos específicos.....	76
6. HIPÓTESES.....	77
7. METODOLOGIA.....	78
7.1 Delineamento.....	78
7.2 População em estudo.....	80
7.2.1 Critérios de inclusão.....	80
7.2.2 Critérios de exclusão.....	80
7.3 Cálculo do poder da amostra.....	81
7.4 Instrumentos.....	83
7.5 Definição das variáveis dependentes.....	84
7.5.1 Variáveis dependentes para o primeiro artigo.....	84
7.5.2 Variáveis dependentes para o segundo artigo.....	85
7.6 Definição das variáveis independentes.....	85
7.7 Possíveis fatores de confusão .....	86
7.8 Possíveis fatores mediadores .....	86
7.9 Possíveis fatores modificadores do efeito.....	87
8. LOGÍSTICA DO ACOMPANHAMENTO.....	87
9. ANÁLISE DE DADOS.....	90



10. ASPECTOS ÉTICOS. ....	91
11. CRONOGRAMA DO TRABALHO. ....	91
12. DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS.....	92
13. FINANCIAMENTO.....	92
14. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS. ....	93

## ARTIGOS PLANEJADOS

A proposta para os três artigos exigidos pelo programa é:

1. Revisão da literatura de publicações que investigaram a associação entre as características antropométricas maternas pré-gestacionais ou gestacionais e composição corporal de crianças aos 6-7 anos de idade, determinada por métodos indiretos.
2. Relação do Índice de massa corporal materno pré-gestacional e ganho de peso materno durante a gestação com o percentual de gordura corporal em crianças aos 6-7 anos de idade avaliada por Absortometria radiológica de dupla energia.
3. Início, duração e padrão do aleitamento materno segundo o Índice de massa corporal materno pré-gestacional e ganho de peso durante a gestação em crianças da Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2004.

## ABREVIATURAS E DEFINIÇÕES DE TERMOS

SM	Síndrome metabólica
IMC	Índice de Massa Corporal
DCV	Doença Cardiovascular
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry <i>Absortometria radiológica de dupla energia</i>
MeSH	Medical Subject Headings <i>InDeCS Indexação de Terminologia em Saúde</i>
TOBEC	Total Body Electrical Conductivity <i>Condutividade elétrica corporal total</i>
BIA	Bioelectrical impedance analysis <i>Bioimpedância elétrica</i>
ADP	Air displacement plethysmography <i>Pletismografía por deslocamento de ar</i>
SD	Standard deviation ( <i>Desvio padrão</i> )
GPG	Ganho de peso gestacional
IOM	Institute of Medicine ( <i>Instituto de Medicina</i> )
MM	Massa magra
MG	Massa gorda
MLG	Massa Livre de Gordura
PGC	Porcentual de gordura corporal

IMM	Índice de Massa Magra
IMG	Índice de Massa Gorda
TAG	Triacilglicerol
TAB	Tecido adiposo branco
TBW	Total body water ( <i>Água corporal total</i> )
FFDM	Fat free dry mass ( <i>Massa residual</i> )
MO	Massa Óssea

## 1. INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada um problema de saúde pública mundial pelo acelerado incremento em sua prevalência nos países de ingresso baixo, médio e alto, provocando implicações sociais quando se projeta, entre suas consequências, como a causa de uma potencial diminuição da esperança de vida no século 21 (Flegal *et al.*, 2002, Olshansky *et al.*, 2005). Ainda é mais alarmante quando o predomínio crescente do sobrepeso e obesidade se apresenta nas crianças e nos adolescentes (Ebbeling *et al.*, 2002, Hotu *et al.*, 2004, Lobstein *et al.*, 2004).

Crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade podem desenvolver doenças crônicas, como pressão arterial mais elevada, cardiopatias, diabetes, hiperlipidemias, síndrome metabólica (SM) e aumento da aterogênese, além de persistir em estas condições até a idade adulta (Lobstein *et al.*, 2004, Hotu *et al.*, 2004, Falkner *et al.*, 2006, Lee & Aronne, 2007).

De maneira paralela, nos últimos dez anos, a obesidade materna foi identificada como um fator de risco para o precoce desenvolvimento de obesidade em crianças, por diferentes mecanismos potenciais (Whitaker & Dietz, 1998, Whitaker, 2004). Classicamente, foi estudada a relação entre a exposição in útero à má nutrição materna e seu efeito no desenvolvimento fetal sobre a posterior presença de obesidade em diferentes períodos da vida (Ravelli *et al.*, 1999, Ravelli *et al.*, 1976). A hipótese de Barker sobre a origem precoce das doenças crônicas no adulto foi amplamente abordada nas pesquisas do ciclo vital, como tentativa de explicar os mecanismos pelos quais os fatores adversos no período gestacional influenciam o risco de desenvolver condições associadas à Síndrome Metabólica, doenças cardiovasculares (DCV), obesidade, hipertensão arterial, resistência à

insulina, entre as principais (Barker, 1991, Barker, Osmond, *et al.*, 1989, Barker, Winter, *et al.*, 1989, Barker, 1992, 2005, Barker *et al.*, 1993). No entanto, atualmente é avaliada a hipótese da super-nutrição; a relação entre a presença de obesidade materna gestacional e a obesidade em seus filhos seria explicada pelo efeito, durante a gestação, da elevada concentração materna de glicose, ácido livre de gordura e aminoácidos (Armitage *et al.*, 2008, Fida *et al.*, 2011). Estes componentes podem causar câmbios permanentes no apetite, na função neuroendócrina ou no metabolismo de energia no feto, estabelecendo em consequência, risco para doenças metabólicas e cardiovasculares posteriores ao nascimento (Armitage *et al.*, 2008, Fida *et al.*, 2011).

A composição corporal da mãe antes e durante a gravidez pode predizer o risco de obesidade do filho na idade adulta e repercutir sobre a quantidade de massa gorda (MG) na infância e na adolescência, independentemente dos grupos sociais (Laitinen *et al.*, 2001, Tequeanes *et al.*, 2009). O peso materno pré-gestacional e o ganho de peso gestacional (GPG) são reconhecidos fatores que contribuem ao tamanho e massa gorda da criança ao nascer e na infância (Armitage *et al.*, 2008, Hull *et al.*, 2008, Hull *et al.*, 2011). Para estabelecer a associação entre elevados valores de Índice de massa corporal (IMC) materno pré-gestacional e a presença de obesidade nos filhos (em diferentes idades), a maioria dos estudos utilizaram técnicas duplamente indiretas (dobras cutâneas, bioimpedância elétrica, antropometria, IMC, medidas de perímetros, relação cintura/estatura) para mensuração da composição corporal na determinação do desfecho (Stuebe *et al.*, 2009, Koupil & Toivanen, 2008, Tequeanes *et al.*, 2009, Laitinen *et al.*, 2001). O IMC é de difícil interpretação porque reflete a massa magra (MM) e a massa gorda (MG) sem fazer diferenciação entre ambas. Para obter uma interpretação mais robusta e

consistente, incorporaram-se técnicas de mensuração indireta (pletismografia, absorptometria radiológica de dupla energia, hidrometria), a partir das quais é possível uma leitura mais acurada da composição corporal, pela observação de três a quatro componentes corporais (Mingrone *et al.*, 2008, Wells & Fewtrell, 2006).

A persistente presença de sobrepeso e obesidade da infância à puberdade sugere que os primeiros períodos de vida (gestação e infância) podem ser críticos para as estratégias de prevenção primárias (Strauss & Pollack, 2001, Lawlor & Chaturvedi, 2006, Wardle *et al.*, 2006). A importância destes períodos decorre de sua implicação no desenvolvimento futuro de obesidade (Baird *et al.*, 2005). A Organização Mundial da Saúde (OMS), a partir de uma série de análises de 54 inquéritos transversais demográficos nacionais de crianças com até cinco anos de idade (Europa, Ásia, Latino América, África), aplicando as curvas de crescimento, indicou que a trajetória a partir do indicador peso para a idade começou próximo do padrão ao primeiro mês de vida e oscilou moderadamente até atingir aproximadamente o escore  $z$  -1 aos 24 meses de idade, permanecendo relativamente estável depois disso. Sugere-se, por tanto, que os mil dias para aplicar intervenções nutricionais em crianças correspondem ao período da gestação (270 dias) e os dois primeiros anos de vida (730 dias); esta seria a janela de oportunidade atualmente preconizada para identificar fatores de risco e prevenir doenças crônicas (Victora *et al.*, 2010).

Portanto, o presente projeto pretende avaliar a associação entre as características antropométricas maternas pré-gestacionais e durante a gestação (IMC pré-gestacional, GPG), controlando o efeito para fatores de confusão e mediadores sobre a composição corporal, determinada por métodos de mensuração

indiretos, em crianças aos 6 - 7 anos pertencentes à Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004 – Rio Grande do Sul, Brasil.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados PUBMED (MEDLINE), SCIELO e WEB OF SCIENCE. Os descritores utilizados foram palavras livres e termos de acordo com o Medical Subject Headings (MeSH). Foram utilizados os seguintes termos:

- **Descritores das variáveis de exposição:** a) Maternal weight, maternal overnutrition, maternal anthropometry, maternal undernutrition, maternal body mass index, maternal size, maternal obesity, maternal nutritional status, prenatal body mass index, prenatal obesity, prenatal weight, prenatal height, pre-pregnancy weight, pre-pregnancy obesity e pre-pregnancy body mass index. b) Pregnancy weight gain e gestational weight gain.

- **Descritores das variáveis desfecho:** body composition, body fat, body fat percentage, fat mass, lean mass, fat mass index, lean mass index, fat free mass e adiposity.

Os critérios de inclusão para a revisão sistemática foram: a) Investigações originais em humanos que avaliaram a associação entre as características antropométricas maternas pré-gestacionais e durante a gestação sobre a composição corporal, determinada por métodos de mensuração indiretos; b) Estudos com delineamento de coorte prospectivas ou retrospectivas ou estudos caso controle; c) Mensuração das exposições a partir de dados auto-referidos, fontes primárias ou secundárias; d) Faixa etária da mensuração do desfecho desde o nascimento até os 15 anos de idade; e) Estudos que apresentem um dos seguintes



desfechos MM, MG, MLG, PGC, IMM, IMG, ou outros relacionados com adiposidade; f) Mensurações da composição corporal como desfecho realizadas por métodos indiretos (DXA, ADP, TOBEC).

Os critérios de exclusão foram: a) Estudos transversais de base populacional por não estabelecer temporalidade; b) Estudos com menos de 50 participantes em sua amostra pelo baixo poder estatístico; c) Estudos com baixa qualidade segundo os parâmetros de Downs & Black modificado para estudos observacionais (Monteiro & Victora, 2005).

Para indexar as publicações nos bancos de dados, não se utilizou nenhum tipo de limite. As publicações foram agrupadas em dois grupos (Figura 1). No primeiro constam aquelas publicações relacionadas à exposição “IMC materno pré-gestacional” (20585 publicações indexadas, sendo excluídas 17550 por duplicação). No segundo grupo, as publicações com a temática “ganho materno de peso gestacional” (GPG) como exposição (2365 publicações foram indexadas, das quais 898 eram não duplicadas). A razão para o grande número de publicações duplicadas em ambas as buscas deveu-se a grande similaridade dos descritores utilizados.

Os principais motivos para a exclusão dos artigos após a leitura dos títulos foram: a) Estudos em animais, em ciências básicas e em áreas não correspondentes à saúde materno infantil, doenças crônicas, nutrição ou epidemiologia (grupo 1: N=2121; grupo 2: N=552); b) Artigos publicados antes do ano de 1990, porque a partir desse ano começaram a ser publicados dados das mensurações da composição corporal por métodos indiretos (grupo 1: N=418; grupo 2: N=135).

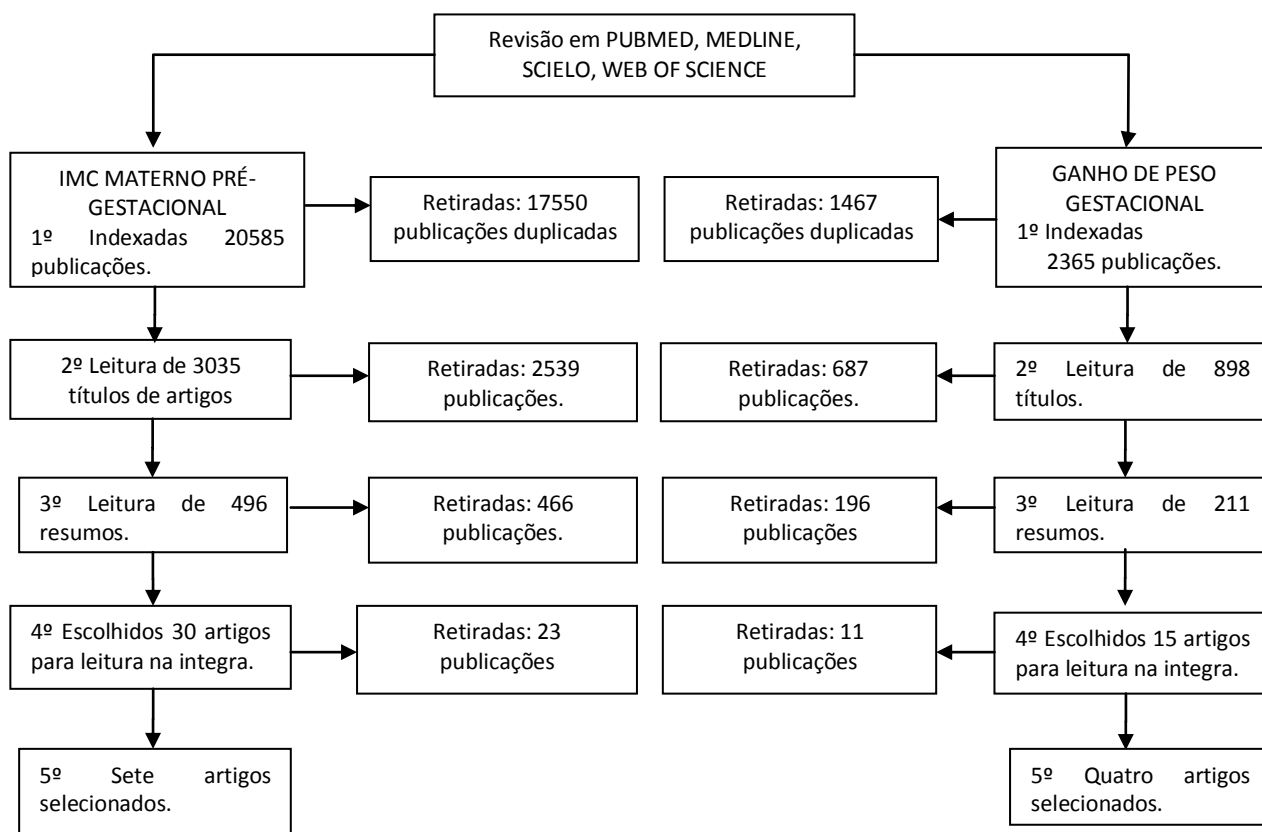
Foi feita a leitura de 496 resumos no grupo com a exposição do IMC materno pré-gestacional, sendo que no segundo grupo, as leituras de publicações com a

temática do GPG como exposição foram de 211 resumos. A exclusão dos artigos para a leitura na íntegra correspondeu aos seguintes motivos: a) Estudos que abordam outros determinantes distais, médios e contemporâneos da composição corporal em crianças (grupo 1: N=94; grupo 2: N= 48); b) Estudos sobre padrões de crescimento na criança (grupo 1: N=55; grupo 2: N=15); c) Estudos sobre padrões de alimentação nas gestantes, parentais e nas crianças (grupo 1: N=35; grupo 2: N=20); d) Estudos focalizados no período da gravidez e parto, diabetes gestacional, macrossômia, composição corporal e nutrição da gestante (grupo 1: N=205; grupo 2: N=80); e) Programação fetal (N=27; grupo 2 N=10); f) Outros (grupo 1: N=50; grupo 2: N=23).

Escolheram-se para leitura na íntegra as investigações originais que avaliaram a relação entre o IMC materno pré-gestacional ou GPG e a composição corporal de crianças avaliadas por técnicas indiretas: Trinta publicações do primeiro grupo e quinze do segundo, sendo selecionados sete e quatro artigos, respectivamente. Para a revisão, as referências bibliográficas dos onze artigos selecionados foram rastreadas, não sendo encontradas outras publicações fora das já identificadas.

Após a leitura dos artigos na íntegra, constatou-se que dos trinta, cinco não apresentaram a exposição antes ou durante a gestação, vinte e cinco associaram as características maternas pré-gestacionais com a composição corporal em seus filhos mas, foram escolhidos para a revisão sete, pelas seguintes caracterizações do desfecho: a) Nos neonatos, avaliada por métodos duplamente indiretos (N=2); b) Na infância, avaliada por métodos duplamente indiretos (N=6); c) Na idade adulta, avaliada por métodos duplamente indiretos (N=9); d) Na idade adulta, avaliada por métodos indiretos (N=1). Dos quinze artigos que avaliaram como exposição o GPG,

dois deles associaram-no com o peso ao nascer da criança e nove com o desfecho mensurado por técnicas duplamente indiretas.



**Figura 1:** Sequência da revisão bibliográfica do efeito do IMC materno pré-gestacional e do ganho de peso gestacional na composição corporal das crianças.

Escolheram-se artigos com delineamento longitudinal, prospectivo. Onze artigos atenderam os critérios previstos em relação às exposições e aos desfechos; dois estudos incluíram ao mesmo tempo as duas exposições (Gale *et al.*, 2007, Sewell *et al.*, 2006).

Seis estudos utilizaram como exposição o IMC materno pré-gestacional (Berkowitz *et al.*, 2005, Blair *et al.*, 2007, Burdette *et al.*, 2006, Gale *et al.*, 2007, Hull *et al.*, 2008, Sewell *et al.*, 2006); um, a prega cutânea tricípita e a altura materna (Harvey *et al.*, 2007); e quatro, o GPG (Crozier *et al.*, 2010, Gale *et al.*, 2007, Hull *et*

*al.*, 2011, Sewell *et al.*, 2006). O IMC materno pré-gestacional foi determinado a partir do peso materno pré-gestacional auto-referido em sete estudos (Berkowitz *et al.*, 2005, Blair *et al.*, 2007, Burdette *et al.*, 2006, Hull *et al.*, 2008, Hull *et al.*, 2011, Gale *et al.*, 2007, Sewell *et al.*, 2006) e determinado antes da gestação em apenas um deles (Crozier *et al.*, 2010). Para o cálculo do GPG, foi utilizado o peso materno pré-gestacional auto-referido e o peso materno as 32, 34 e 37 semanas de gestação (Crozier *et al.*, 2010, Gale *et al.*, 2007, Hull *et al.*, 2011), e antes do parto a partir dos registros clínicos (Sewell *et al.*, 2006).

Em relação aos desfechos, as medidas de composição corporal avaliadas foram: a) MG em seis estudos (Berkowitz *et al.*, 2005, Burdette *et al.*, 2006, Crozier *et al.*, 2010, Hull *et al.*, 2008, Hull *et al.*, 2011, Sewell *et al.*, 2006); b) Percentual de gordura corporal (PGC) (contínua) em cinco estudos (Berkowitz *et al.*, 2005, Blair *et al.*, 2007, Harvey *et al.*, 2007, Hull *et al.*, 2008, Hull *et al.*, 2011); c) MM em dois (Berkowitz *et al.*, 2005, Sewell *et al.*, 2006); d) Massa livre de gordura (MLG) em quatro (Crozier *et al.*, 2010, Hull *et al.*, 2008, Hull *et al.*, 2011, Sewell *et al.*, 2006); e) PGC categorizado em apenas um (alta adiposidade, definida com os valores iguais ou superiores ao ponto de corte do quarto quartil superior de PGC específico, segundo sexo e adiposidade normal definida como os demais valores) (Burdette *et al.*, 2006); e) Percentual de MM em um estudo (Harvey *et al.*, 2007); f) Índice de MG (IMG) em um estudo (Gale *et al.*, 2007); e g) Índice de MM (IMM) em um estudo (Gale *et al.*, 2007). As idades de mensuração dos desfechos compreenderam a faixa etária de 5 a 9 anos em cinco estudos (Berkowitz *et al.*, 2005, Blair *et al.*, 2007, Burdette *et al.*, 2006, Crozier *et al.*, 2010, Gale *et al.*, 2007), de 0 a 2 semanas de vida em três (Harvey *et al.*, 2007, Hull *et al.*, 2011, Sewell *et al.*, 2006) e 35 dias de vida em apenas um estudo (Hull *et al.*, 2008).

Na secção metodológica, os critérios de inclusão em comum para os participantes considerados por dois ou mais estudos foram: a raça branca da mãe ou das crianças, idade materna entre 16 e 45 anos, gestação única, parto sem complicações, crianças saudáveis e recém-nascidos a termo (idade gestacional de 37 a 42 semanas). Isoladamente, um estudo estabeleceu o ingresso das gestantes a sua coorte com uma idade gestacional < 17 semanas. Em relação aos critérios de exclusão, aqueles que foram considerados em dois ou mais estudos foram: mães com diabetes tipo 1, 2 ou gestacional e crianças com anomalias congênicas. Os demais critérios de exclusão foram: a gestação concebida por tratamento hormonal, fumo, excesso de consumo de álcool na gestação, mães com hipertensão ou pré-eclampsia, baixo peso para idade gestacional e crianças com peso ao nascer < 2000 g.

Em relação aos fatores de confusão utilizados pelos diferentes estudos, as variáveis incluídas para o ajuste estatístico foram: a idade materna em cinco estudos; sexo da criança em quatro; fumo materno, renda familiar e idade da criança em três; raça materna bem como sua altura e educação e idade gestacional em dois estudos; status marital, paridade, participação de um programa de nutrição, hipertensão na gravidez, IMC pré-gestacional em apenas um estudo, respectivamente. As variáveis mediadoras utilizadas no ajuste estatístico foram: peso ao nascer e amamentação em três estudos; altura da criança em dois; peso aos dois anos, alimentação infantil, ganho de peso condicional na infância, atividade física da criança, obesidade, grupo de risco, massa magra também em apenas um estudo respectivamente. O estudo de Gale et al. (2007) foi o único trabalho que estratificou as análises segundo o sexo.

## 2.1 IMC materno pré-gestacional e composição corporal em crianças

Os artigos que apresentaram como exposição o IMC materno pré-gestacional sobre a composição corporal das crianças foram sete. Quatro destes estudos foram realizados nos Estados Unidos (Berkowitz *et al.*, 2005, Sewell *et al.*, 2006, Burdette *et al.*, 2006, Hull *et al.*, 2008), dois no Reino Unido (Harvey *et al.*, 2007, Gale *et al.*, 2007) e um na Nova Zelândia (Blair *et al.*, 2007).

O número de participantes das diferentes coortes variou de 70 (Berkowitz *et al.*, 2005) a 871 (Blair *et al.*, 2007). Embora os critérios para inclusão e exclusão dos participantes dos estudos tenham sido diversificados, coincidiram em excluir os nascidos prematuramente, com anormalidades congênitas, filhos de mães com antecedente de diabetes antes da gravidez ou gestacional e crianças com doenças crônicas. Com exceção de dois estudos (Sewell *et al.*, 2006, Burdette *et al.*, 2006), todos os demais só incluíram participantes de cor branca.

Em relação à variável de exposição, com exceção de um estudo, os pesquisadores a categorizaram segundo diferentes pontos de corte para estabelecer grupos expostos ao sobrepeso e/ou obesidade materna. Gale *et al.* (2007) foram os únicos que mantiveram a variável de exposição de maneira contínua. O estudo de Harvey *et al.* (2007) não utilizou o IMC materno pré-gestacional como medida antropométrica de exposição, mas sim a prega cutânea tricípital e a altura materna.

Três estudos mediram a composição corporal em neonatos e recém-nascidos (Harvey *et al.*, 2007, Hull *et al.*, 2008, Sewell *et al.*, 2006), os demais durante a infância. As técnicas para a mensuração da composição corporal foram o absorptometria radiológica de dupla energia (DXA) em quatro estudos (Berkowitz *et al.*, 2005, Burdette *et al.*, 2006, Harvey *et al.*, 2007, Gale *et al.*, 2007), pletismografia

por deslocamento de ar (ADP) (Hull *et al.*, 2008), condutividade elétrica corporal (TOBEC) (Sewell *et al.*, 2006) e bioimpedância elétrica (BIA) (Blair *et al.*, 2007). No Quadro 1 apresenta-se o resumo das principais características metodológicas e a síntese dos resultados desses estudos que a seguir são descritos em ordem cronológica de publicação.

Berkowitz *et al.* (2005) realizaram um estudo prospectivo na cidade de Pensilvânia – Estados Unidos, em uma amostra de 78 crianças recrutadas aos oito meses de vida, com o intuito de acompanhar seu crescimento desde o nascimento até os seis anos de idade. Os critérios de inclusão foram crianças de raça branca, nascimentos sem complicações, recém-nascidos a termo, sem doenças, partos não complicados, mães sem diabetes gestacional e com idade  $\geq 18$  anos. Os critérios de exclusão foram idade gestacional  $< 36$  ou  $> 42$  semanas e baixo ou elevado peso para idade gestacional. Foram estabelecidos dois grupos: o primeiro, de alto risco, definido pelo antecedente do IMC materno pré-gestacional (referido pelo obstetra) no percentil maior que 66 ou percentil menor que 33 (a este grupo pertenciam 33 crianças), e o grupo de menor risco, composto por 37 crianças.

A composição corporal das crianças foi determinada pelo DXA aos seis anos de idade, quando os valores de MG foram maiores no grupo de alto risco em comparação com o grupo de baixo risco ( $23,4 \pm 6,4$  kg comparado com  $20,4 \pm 2,1$  kg;  $p < 0,02$ ). Após ajuste para fatores de confusão esta diferença não foi significativa.

Sewell *et al.* (2006), na cidade de Cleveland, Ohio, realizaram um estudo em gestantes e seus filhos. O objetivo era comparar as mensurações da composição corporal em neonatos filhos de mulheres com IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> e os filhos de

mulheres com IMC  $< 25 \text{ kg/m}^2$ , na tentativa de estabelecer uma relação entre a exposição in útero ao sobrepeso e obesidade materna e o crescimento fetal.

Foram recrutadas 220 gestantes que apresentavam níveis de tolerância à glicose normal. Os critérios de exclusão foram crianças com peso ao nascer  $< 2000 \text{ g}$ , mulheres com gestações múltiplas, crianças com anomalias congênitas e mulheres com diabetes mellitus gestacional ou pré-gestacional. A distribuição da raça na população recrutada foi 75% brancas, 17% negras, 6% hispânicas e 2% asiáticas.

O IMC materno pré-gestacional foi determinado através do peso pré-gestacional auto-referido e a altura, medida no primeiro trimestre de gestação. As gestantes foram divididas em dois grupos segundo seu IMC: a) IMC  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  e b) IMC  $< 25 \text{ kg/m}^2$ . O número de gestantes em cada grupo foi de 76 e 144, respectivamente.

As mensurações da composição corporal nos neonatos foram realizadas dentro das 72 horas depois do nascimento, através de condução elétrica corporal total (TOBEC) com escâner pediátrico (Model HP-2; EM-SCAN, Inc. Springfield. IL). Este método permitiu a determinação de MG e MLG.

Observaram maior MG (g) nos filhos das gestantes com o IMC pré-gestacional  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  em comparação com os filhos de mães com IMC pré-gestacional  $< 25 \text{ kg/m}^2$  ( $406 \pm 221 \text{ g}$  e  $331 \pm 179 \text{ g}$  respectivamente) ( $p=0,008$ ). Em relação à PGC, os filhos de mães com sobrepeso/obesas apresentaram 1,4 pontos percentuais em média a mais de MG que os filhos de mães com IMC pré-gestacional  $< 25 \text{ kg/m}^2$  ( $p=0,006$ ) (valores de PGC  $11,0 \pm 4,7\%$  e  $9,6 \pm 4,3\%$ , respectivamente).



Burdette et al. (2006) realizaram um estudo de coorte prospectiva na área metropolitana de Cincinnati, Estados Unidos, entre os anos 2001-02, com o objetivo de avaliar a associação entre a obesidade materna antes da gestação e a adiposidade na infância em seus filhos. Foram recrutadas 372 crianças com idade de três anos, das quais 313 participaram da medição da composição corporal aos cinco anos. Os critérios de inclusão foram: gestação a termo ( $\geq 37$  semanas sem limite superior), ausência de doenças crônicas que afetam o crescimento ou desenvolvimento, pai e mãe da mesma raça (negra ou branca).

O IMC materno pré-gestacional foi calculado a partir do relato auto-referido de peso e altura, dados coletados na primeira visita aos três anos de idade da criança. As mães foram classificadas como obesas ao apresentar um valor de IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Em relação à composição corporal da criança, para a determinação dos diferentes compartimentos foi utilizada o DXA aos cinco anos de idade. Um escâner de corpo inteiro foi realizado através do aparelho modelo Hologic 4500 (Hologic Inc Bedford Mass), com um software pediátrico (versão 12.3 Hologic Inc). Com as medições da composição corporal por meio do DXA foram obtidas as seguintes variáveis: MG e Alta adiposidade (PGC categorizado).

Para a análise dos dados utilizaram um modelo de regressão linear múltipla, para avaliar a relação entre IMC materno pré-gestacional e MG nas crianças, e um modelo de regressão logística, para avaliar a relação IMC pré-gestacional e Alta adiposidade, ambos ajustados para variáveis maternas (raça, idade, status marital, tabagismo, educação, renda familiar e participação no Programa de Suplementação Nutricional para Mulheres e Crianças). No último modelo foi incluída a variável “overeating” (alta preocupação na mãe sobre o excesso de ingestão de alimentos e sobrepeso da criança). Crianças nascidas de mães obesas tiveram 0,54 kg a mais

de MG (IC 95% 0,10 -0,98 kg) que as crianças que nasceram de mães não obesas. Esta diferença diminuiu para 0,46 kg, mas permaneceu estatisticamente significativa quando adicionaram ao modelo a variável sobre alimentação na criança.

Harvey et al. (2007), na cidade de Southampton (Reino Unido) realizaram um sub-projeto dentro de um estudo de coorte prospectiva (1998 – 2002), com o objetivo de determinar as influências pré-natais sobre a composição corporal ao nascer, em membros saudáveis e de gestações normais desta coorte. Participaram 448 gestantes as quais foram acompanhadas com 11 e 34 semanas de gestação. A altura materna foi determinada com um estadiômetro e o peso, através de balança digital. As dobras cutâneas (bicipital, tricipital, subescapular e suprailíaca) foram medidas através de um caliper Harpenes (com uma variação intra observador nos quatro sítios < 10%). Duas semanas depois do nascimento, era medida em seus filhos a composição corporal através de um aparelho DXA Lunar DPX-L. Os dados do Lunar DPX-L eram ajustados a um software pediátrico (GE Corp. Madison WI).

A análise das medidas da composição corporal foram ajustadas para sexo, idade materna e idade gestacional. Houve uma associação positiva entre a dobra cutânea tricipital materna e o PGC nas crianças ( $\beta = 0,1145$ ; 0,0544 – 0,235) ( $p=0,002$ ). O contrário aconteceu com a MM: para cada desvio padrão a mais na dobra cutânea tricipital, a MM diminuiu - 0,154 (-0,246 a -0,063) ( $p=0,001$ ). A altura materna também se associou com o PGC ( $p=0,044$ ), incrementando-se em 0,015 (0,0004 a 0,029) nas crianças a cada aumento de 1cm de altura materna; no caso do percentual de MM a cada centímetro de altura materna a mais o percentual de MM diminuía em -0,016 (-0,030 a -0,001).

Gale et al. (2007) realizaram um estudo de coorte prospectivo na cidade de Southampton (Reino Unido) em 1997, com o objetivo de investigar a relação entre a composição corporal materna, crescimento precoce e composição corporal de crianças aos nove anos de idade. Este estudo teve início nos anos 1991-2 e foram recrutadas mulheres de raça branca com idade  $\geq 16$  anos, com gravidez única e idade gestacional  $< 17$  semanas. Os critérios de exclusão foram a presença ou referência de diabetes e gestações concebidas mediante tratamento hormonal. Um total de 559 crianças foi acompanhado até os nove meses de idade, das quais, as 461 residentes em Southampton foram convidadas para um novo seguimento aos nove anos de idades, sendo que 216 compareceram à clínica para este estudo. O IMC materno pré-gestacional foi calculado utilizando o peso pré-gestacional auto-referido pela gestante em um questionário aplicado com 15 semanas de gestação, quando também foi aferida a altura materna por meio de um estadiômetro. As medidas de composição corporal das crianças foram determinadas utilizando o aparelho DXA (Lunar PDX L). Aplicou-se um software pediátrico específico versão 4.7 c (GE Corporation Madison, WI Estados Unidos).

As variáveis de desfecho nos modelos de análise foram o IMG e o IMM, ajustadas para altura da criança. Foi realizada análise de regressão linear segundo o sexo. As variáveis de ajuste foram altura materna, GPG, tabagismo durante a gestação, peso ao nascer, ganho de peso infantil condicional até os nove anos de idade e amamentação. O resultado mais relevante foi encontrar uma associação positiva entre o IMC materno pré-gestacional e o IMG, independentemente do sexo, uma relação que se apresentou com maior força nas meninas ( $\beta = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ).

Blair et al. (2007) realizaram um estudo prospectivo em Waitemata, Nova Zelândia, com o objetivo de identificar fatores de risco biológicos, maternos,

socioeconômicos e ambientais associados com o sobrepeso e obesidade em crianças aos sete anos de idade, com particular ênfase em fatores modificáveis, para abordar estratégias de prevenção. No estudo base foram 871 crianças recrutadas ao nascer. Os critérios de exclusão foram crianças nascidas pré-termo (<37 semanas de gestação), nascimentos múltiplos e presença de anormalidades congênitas. Os dados obstétricos maternos foram coletados no nascimento (registros médicos). As mulheres foram entrevistadas durante a primeira semana posterior ao parto; o peso pré-gestacional auto-referido materno e a altura foram determinados neste período, assim como outras variáveis, como idade materna, informação socioeconômica, fumo e hipertensão na gravidez. O IMC materno pré-gestacional permitiu categorizar as gestantes em três grupos: <25 kg/m<sup>2</sup>, 25 a 30 kg/m<sup>2</sup> e >30 kg/m<sup>2</sup>.

Um seguimento aos 12 meses de vida das crianças foi realizado, quando foi aplicado um questionário a partir do qual se estabeleceu a duração da amamentação e outras variáveis de crescimento da criança. Aos sete anos de idade, por bioimpedância elétrica (BIA) foi determinada a PGC, medida que também foi aferida aos 3,5 anos de idade. O peso foi medido com uma balança eletrônica calibrada regularmente (Tanita, Tokyo Japan) e a altura, usando um estadiômetro (Pharmacia Upjhon, London, UK) fixado em uma parede.

As variáveis incluídas no modelo multivariável foram IMC materno pré-gestacional, sexo da criança, status socioeconômico ao nascer, hipertensão na gravidez, idade materna no parto, horas de assistência à televisão por dia e atividade sedentária, moderada e vigorosa da criança.

Na análise univariada houve associação positiva entre as categorias do IMC materno pré-gestacional e o PGC aos sete anos ( $p=0.005$ ). Na análise multivariada

esta associação se fortificou mostrando que os filhos de mães com sobrepeso e obesas apresentam maior PGC, comparados com os filhos de mães com IMC pré-gestacional normal. Os filhos de mães com sobrepeso tinham 3,7% a mais de gordura corporal, em comparação com as crianças que nasceram de mães sem sobrepeso ou obesas ( $p=0.001$ ).

Hull et al. (2008) realizaram um estudo com o propósito de comparar o peso corporal e a composição corporal (PGC, MG e MLG) em neonatos nascidos de mães com IMC pré-gestacional normal ( $<25 \text{ kg/m}^2$ ) versus neonatos nascidos de mães com sobrepeso/obesidade ( $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ). Os critérios de inclusão foram crianças saudáveis, idade gestacional  $\geq 37$  semanas (até 42 semanas) e idade da mãe no momento do parto entre 18 e 45 anos. Os critérios de exclusão foram tabagismo durante a gestação, consumo excessivo de álcool durante a gravidez, crianças com anormalidades congênitas ou genéticas e crianças de mães com diabetes tipo 1, tipo 2 ou gestacional. Setenta e dois neonatos (33 de mães com IMC normal e 39 com IMC com sobrepeso ou obesidade) participaram do estudo.

O peso materno pré-gestacional foi auto-referido durante a assinatura do consentimento informado (o qual acontecia no momento em que era medida a composição corporal do neonato) e também podia ser extraído do registro médico da gestante. O IMC pré-gestacional foi calculado a partir do peso registrado e da altura determinada no momento da visita. O peso corporal e o volume corporal nos neonatos foram estabelecidos através do uso do sistema de composição corporal ADP (Life Measurement Instruments, Concord, CA). O comprimento nos neonatos foi medido usando um infantômetro e o peso foi obtido sem roupa, com uma balança com precisão de 0,0001 kg. A densidade do corpo foi convertida em PGC, usando

equações específicas segundo o sexo. As variáveis de composição corporal determinadas foram gordura relativa (PGC), MG total, e MLG.

A análise de covariância (ANCOVA) foi realizada para avaliar as variáveis de composição corporal do neonato ajustadas para idade na visita da criança, estratificada para dos níveis de IMC pré-gestacional materno (normal e sobrepeso/obesidade). Diferenças significantes foram encontradas entre os grupos para o PGC ( $12,5 \pm 4,2\%$  vs  $13,6 \pm 4,3\%$ ;  $p < 0,0001$ ), MG ( $414,1 \pm 264,2$  vs  $448,3 \pm 262,2$  g;  $p < 0,05$ ) e MLG ( $3310,5 \pm 344,6$  vs  $3162,2 \pm 343,4$  g;  $p < 0,05$ ). Neonatos de mães com IMC normal tiveram significativamente menos MG e PGC e mais MLG que os neonatos que nasceram de mães com sobrepeso ou obesidade.

Em resumo, dos sete estudos, quatro reportaram como desfecho a MG (Sewell *et al.*, 2006, Burdette *et al.*, 2006, Hull *et al.*, 2008, Berkowitz *et al.*, 2005). Nestes últimos, a análise univariada apresentou associação positiva, estatisticamente significativa, entre o IMC materno pré-gestacional e a MG nas crianças, mantendo esta associação depois do ajuste para fatores de confusão somente em um estudo (Burdette *et al.*, 2006, Hull *et al.*, 2008). Os estudos que utilizaram na análise ajustada fatores mediadores (peso aos dois anos, peso ao nascer, amamentação e supernutrição) e pelo menos uma variável socioeconômica como variável de confusão Berkowitz *et al.* (2005) e de Burdette *et al.* (2006). Um estudo apresentou IMG associado positivamente ao IMC materno pré-gestacional na análise bruta e após ajuste para fatores de confusão e mediadores (Gale *et al.*, 2007). Não se observou modificação na direção da associação em nenhum estudo após a análise ajustada.

O PGC como desfecho foi apresentado em cinco estudos (Hull *et al.*, 2008, Sewell *et al.*, 2006, Harvey *et al.*, 2007, Blair *et al.*, 2007, Berkowitz *et al.*, 2005) e sua associação com o IMC materno pré-gestacional foi avaliada em quatro destes (Berkowitz, *et al.* 2005, Sewell, *et al.* 2006, Blair *et al.* 2007, Hull, *et al.* 2008) e com dobras cutâneas tricóptais e altura materna em um (Harvey, *et al.* 2007). A relação entre o IMC materno pré-gestacional e o PGC foi positiva em três estudos (Sewel *et al.*, 2006, Blair *et al.*, 2007, Berskowitz *et al.*, 2005) na análise univariada e estatisticamente significativa em dois destes (Sewel *et al.* 2006, Berskowitz *et al.*, 2005).

Na análise multivariada do estudo de Berskowitz *et al.* (2005), a associação entre o PGC e o IMC pré-gestacional após o ajuste para fatores de confusão como renda familiar e para os mediadores (sexo da criança e peso da criança aos dois anos) perdeu a significância estatística, mas não a direção do efeito que continuou positiva. Já na análise bruta do estudo de Blair *et al.* (2007), a direção da associação foi positiva mas não estatisticamente significativa; após a análise multivariada controlando os fatores de confusão (renda familiar, idade materna, sexo da criança, hipertensão na gravidez) observou-se a manutenção da direção do efeito e evidenciou-se a significância estatística. O estudo de Burdette *et al.* (2006) apresentou uma associação positiva e estatisticamente significativa entre alta adiposidade e o IMC pré-gestacional, após o controle para fatores de confusão e mediadores.

O estudo de Harvey *et al.* (2007) foi o único estudo que avaliou o efeito da altura materna sobre a composição corporal da criança de maneira positiva e independente sobre o PGC, mantendo esse resultado após ajuste para sexo da

criança, idade materna e idade gestacional. Similares resultados foram determinados entre a associação das dobras cutâneas tricipitais com o PGC.

A associação do IMC materno pré-gestacional com a MM, MLG, IMM e o percentual de MM foi avaliada em cinco estudos (Berkowitz *et al.*, 2005, Sewell *et al.*, 2006, Harvey *et al.*, 2007, Gale *et al.*, 2007, Hull *et al.*, 2008), em três a associação foi positiva e estatisticamente significativa na análise univariada (Berkowitz *et al.*, 2005, Gale *et al.*, 2007, Harvey *et al.*, 2007). Um estudo utilizou o percentual de MM como desfecho (Hull *et al.*, 2008, Harvey *et al.*, 2007); um, o IMM (Gale *et al.*, 2007); dois, a MLG (Hull *et al.*, 2008, Sewell *et al.*, 2006); e um, a MM (Berkowitz *et al.*, 2005). Os estudos de Berkowitz *et al.* (2005) e Sewell *et al.* (2006) não apresentaram resultados para a análise ajustada. Hull *et al.* (2008) ajustou na análise entre MLG e IMC pré-gestacional somente a idade da criança no momento da visita, observando-se um efeito negativo e estatisticamente significativo para a MLG. Harvey *et al.* (2007), que avaliou a associação entre o percentual de MM e dobras cutâneas tricipitais maternas, observou nas análises bruta e ajustada uma relação negativa e estatisticamente significativa; as variáveis utilizadas no ajuste foram idade materna, idade gestacional e sexo. Neste mesmo estudo foi determinada a relação entre altura materna e percentual de MM observando-se a mesma direção do efeito em relação a MM.

Os cinco estudos que utilizaram análises com ajustes para fatores de confusão e que incluíram ao mesmo tempo os fatores mediadores não diferenciaram o efeito individual de cada grupo de variáveis. A influência ambiental claramente estabelecida pela renda familiar foi utilizada somente em três estudos. As principais variáveis mediadoras identificadas segundo a literatura e modelos hierarquizados



foram: peso ao nascer e amamentação, utilizadas por Burdette et al. (2006) e Gale et al. (2007), e peso mensurado aos dois anos utilizado por Berskowitz et al. (2005).

Gale et al (2007) utilizaram a variável ganho de peso condicional da criança para avaliar a influência do crescimento infantil sem o efeito do peso ao nascer. Os resíduos padronizados da regressão linear de peso e idade aos nove meses foram analisados como variável dependente, e o peso ao nascer como variável independente.

Conclusões: os estudos que avaliaram o efeito do IMC materno pré-gestacional e a composição corporal das crianças medida por técnicas indiretas são escassos. Embora nem todos apresentem resultados positivos e o número de participantes não seja grande, os estudos foram publicados, no entanto não se elimina a possibilidade de ocorrência de viés de publicação e precisão das estimativas. Através de análises baseadas nas médias e desvios padrão de MG, segundo o IMC pré-gestacional materno categorizado, apresentadas nos estudos, a autora do atual projeto calculou o poder dos estudos de Hull et al. (2008), Sewell et al. (2006), Burdette et al. (2006) e Berskowitz et al. (2005). Os valores correspondentes de poder para detectar como estatisticamente significantes diferenças maiores ou iguais às observadas nos estudos, sem levar em conta fatores de confusão, foram, respectivamente, 81, 100, 72 e 8%. Os estudos com poder de pelo menos 80% (Hull, et al. 2008; Sewell, et al. 2006) identificaram associações positivas com IMC materno pré-gestacional mesmo após análise ajustada para fatores de confusão. O estudo de Burdette et al, (2006) cujo poder era de 71%, encontrou associação na análise ajustada para adiposidade como variável contínua.

Há falta de homogeneidade na categorização do IMC materno pré-gestacional, com a utilização de dois ou mais grupos, em geral de tamanhos pequenos, em diferentes pontos de corte. Da mesma forma, o ajuste para fatores de confusão e mediadores tem sido muito heterogêneo e somente um estudo realizou a análise estatística estratificada por sexo.

Chama a atenção nos estudos: a) O recente período de publicação dos sete artigos (entre 2005 e 2008); b) Todos os estudos serem de coorte prospectiva; c) Os desfechos de composição corporal das crianças terem sido analisados de maneira contínua, sendo o PGC, a MG e a MM os mais comumente avaliados; d) A direção do efeito do IMC materno pré-gestacional com o PGC e a MG das crianças foi positiva na maioria dos estudos; E) A força da associação foi diluindo-se naqueles que introduziram variáveis mediadoras (contemporâneas da criança ou do nascimento) além dos fatores de confusão; f) Poucos estudos introduziram renda familiar como variável de confusão na análise ajustada.

## **2.2 Ganho de peso materno durante a gestação e composição corporal em crianças**

Quatro artigos internacionais que apresentaram como exposição o GPG associado a composição corporal nas crianças durante a gestação foram avaliados a partir da revisão bibliográfica: dois realizados nos Estados Unidos (Hull *et al.*, 2011, Sewell *et al.*, 2006) e dois no Reino Unido (Gale *et al.*, 2007, Crozier *et al.*, 2010). Os quatro estudos apresentaram delineamento de coorte prospectivo, com um número de participantes entre 216 a 948 crianças; três estudos apresentaram critérios de inclusão e exclusão (Gale *et al.*, 2007, Hull *et al.*, 2011, Crozier *et al.*, 2010), um deles não referiu nenhum (Sewell *et al.*, 2006). O GPG foi utilizado de maneira

contínua em três estudos (Crozier, et al. 2010; Gale, et al. 2007; Sewell, et al. 2006) e, no estudo de Hull et al., (2011) foi categorizado segundo o IMC materno pré-gestacional a partir da classificação proposta pelo Instituto de Medicina (IOM) da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos (IOM, 2009).

Com referência à categorização do GPG baseado no IMC materno pré-gestacional proposto pela IOM, as recomendações para o GPG de feto único são: a) mulheres com baixo peso (IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>); GPG de 12,5 a 18,0 kg; b) mulheres eutróficas (IMC de 18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>); GPG de 11,5 a 15,9 kg; c) mulheres com sobrepeso (IMC de 25,0 a 29,9 kg/m<sup>2</sup>); GPG de 7,0 a 11,5 kg; d) mulheres obesas (IMC > 30,0 kg/m<sup>2</sup>); GPG de 5,0 a 9,0 kg. A partir desta classificação o GPG total pode ser insuficiente, adequado ou excessivo (IOM 2009).

No Quadro 2, apresentam-se detalhes dos estudos e a síntese de resultados. A metodologia dos estudos de Sewell et al. (2006) e de Gale et al. (2007) já foi descrita na seção anterior.

Sewell et al. (2006), nos Estados Unidos, observou no grupo de neonatos de mães com um IMC pré-gestacional <25 kg/m<sup>2</sup> as seguintes correlações com a composição corporal : a) GPG e MG (r=0,12; p =0,24); b) GPG e MLG (r=0,202; p =0,02). No grupo de neonatos de mães com um IMC pré-gestacional ≥25 kg/m<sup>2</sup>: a) GPG e PGC (r=0,35; p =0,003); b) GPG e MLG (r=0,08; p =0,51).

Gale et al. (2007), no estudo na cidade de Southampton (Reino Unido), analisaram a relação do GPG e a composição corporal nas crianças aos nove anos de idade, não encontrando associação com o IMG ou com o IMM, tanto na análise univariada quanto na multivariada.

Crozier et al. (2012) implementaram um estudo prospectivo na cidade de Southampton (coorte de nascimentos entre abril 1998 a dezembro 2002), com o objetivo de descrever a associação entre o GPG e as medidas de composição corporal estabelecidas pelo DXA em crianças ao nascimento e durante a infância. O GPG foi calculado como a diferença entre peso pré-gestacional (medido um ano antes da gravidez e ajustado para um fator de correção) e o peso às 34 semanas de gestação. Participaram do estudo 948 crianças com três diferentes idades, ao nascimento (566), aos quatro anos de vida (542) e aos seis anos (401). Em 116 crianças a composição corporal foi medida nas três idades. A composição corporal nos neonatos foi determinada utilizando o Lunar DPX-L (GE Corp, Madison, WI) e, para as determinações nas crianças aos quatro e seis anos, utilizaram o Hologic Discovery (Hologic Inc., Bedford, MA, Estados Unidos).

Para a análise dos dados foi utilizada regressão linear, aplicada em dois modelos. O primeiro avaliava a MG e a MLG segundo o GPG categorizado em adequado ou excessivo (IOM, 2009) para cada grupo de IMC materno pré-gestacional. No segundo modelo, o GPG foi avaliado de maneira contínua, incluindo no ajuste o IMC pré-gestacional. As variáveis utilizadas para o ajuste no modelo para os neonatos foram o peso ao nascer e variáveis maternas (fumo durante a gravidez, idade, altura, paridade, escolaridade e duração de amamentação). Nos modelos para as análises aos quatro e seis anos incluíram também variáveis neonatais (sexo, idade gestacional, idade da mensuração, idade ao quadrado e comprimento) e variáveis aos quatro e seis anos (idade da mensuração e altura da criança). Na análise bruta, houve associação entre o GPG excessivo nas mulheres e a MG de seus filhos aos quatro e seis anos. A análise com a variável de GPG contínua e incorporando o IMC materno pré-gestacional no modelo ajustado encontrou

associação entre o GPG e a composição corporal nos neonatos, aos quatro e seis anos de idade.

Hull et al. (2011) realizaram um estudo prospectivo na cidade de Nova Iorque, Estados Unidos, com o propósito de determinar as diferenças entre a composição corporal em crianças de mulheres que ganharam peso adequado ou excessivo durante a gestação (IOM, 2009). Participaram do estudo 306 gestantes e seus neonatos, cuja composição corporal foi medida às 48 horas de vida. Os critérios de inclusão foram crianças saudáveis, sem anormalidades congênitas, que não tinham sido internadas na unidade de cuidados intensivos, de gestação única a termo. Os critérios de exclusão foram mães com diabetes, hipertensão arterial ou pré-eclâmpsia. O GPG foi calculado a partir do peso pré-gestacional e o último peso gestacional registrado no prontuário da gestante. O peso pré-gestacional foi auto-referido quando não se encontrava no registro. A composição corporal nos neonatos foi determinada através de ADP (Pea Pod body composition System Life Measurement Instruments, Concord, CA). A densidade corporal foi convertida em PGC por meio de equações específicas (Fomon *et al.*, 1982).

Foi utilizada análise de Covariância para determinar a associação entre GPG e PGC e MLG. Foram feitos ajustes para as seguintes variáveis: sexo da criança, idade da criança em dias, idade gestacional, raça e idade da mãe. Diferença entre a PGC entre as categorias de IMC pré-gestacional, para cada categoria de GPG, foram encontradas. Para as mulheres com GPG adequado, os neonatos nascidos de mães obesas tiveram maior PGC (14,6%) que os neonatos nascidos de gestantes com peso normal (11,2%) ( $p = 0,014$ ) ou de mães com sobrepeso (9,2%) ( $p = 0,002$ ). Para as mulheres com GPG excessivo, os neonatos que nasceram de mães com IMC pré-gestacional normal tiveram menor PGC (11,8%) que os neonatos

nascidos das mulheres com sobrepeso (13,7%) ( $p = 0.019$ ) ou obesas (14,2%) ( $p = 0,011$ ). Na análise com ajuste para as covariáveis, os filhos das mulheres com sobrepeso com GPG excessivo tiveram maior PGC (13,7%) que os neonatos nascidos de mulheres com GPG adequado (9,2%) ( $p = 0,001$ ). Em relação à MLG, neonatos que nasceram de mães na categoria de GPG excessivo tiveram maior MLG (2912,8 g) que os neonatos de nascidos de mães com apropriado GPG (2797,0 g) ( $p = 0,0131$ ), independente do IMC pré-gestacional.

Os filhos de mães no grupo de sobrepeso ou obesidade (segundo IMC materno pré-gestacional) com um GPG adequado ou excessivo tiveram uma tendência a apresentar valores maiores de MG e PGC, em comparação com o grupo de neonatos de mães com IMC pré-gestacional normal, embora após o ajuste para variáveis de confusão a significância estatística tenha sido perdida (Quadro 3). Os resultados em relação à MM não foram concordantes.

A associação entre o GPG e a composição corporal das crianças, determinada por técnicas indiretas, foi verificada em quatro estudos. Em dois, esta relação foi avaliada considerando o status do IMC materno pré-gestacional (Sewell *et al.*, 2006, Hull *et al.*, 2011). Apenas um estudo estratificou a análise segundo sexo (Gale *et al.*, 2007). A análise multivariada foi realizada em três trabalhos (Hull *et al.*, 2011, Gale *et al.*, 2007, Crozier *et al.*, 2010), nos quais os autores não fizeram análises separadamente para fatores de confusão e mediadores. Em dois estudos o controle para fatores de confusão considerou o IMC materno pré-gestacional no modelo (Gale *et al.*, 2007, Crozier *et al.*, 2010) e em três, foram incluídas as variáveis socioeconômicas maternas como escolaridade, raça e altura materna entre outras (Hull *et al.*, 2011, Gale *et al.*, 2007, Crozier *et al.*, 2010). As variáveis mediadoras incluídas foram peso ao nascer, ganho de peso condicional (Gale *et al.*, 2007), idade

da criança e idade gestacional (Hull *et al.*, 2011, Crozier *et al.*, 2010). A maioria dos estudos apresentaram resultados inconsistentes, com exceção do estudo de Hull *et al.* (2011), o qual observou uma tendência ao incremento das médias de MG e PGC (não ocorrendo o mesmo com a MLG) segundo as categorias de IMC pré-gestacional no grupo de mães que apresentaram GPG excessivo (Hull *et al.*, 2011). Conclui-se que, possivelmente, um GPG excessivo no grupo de gestantes com IMC pré-gestacional que indique obesidade, pode estar associado ao incremento da MG e do PGC nas crianças.

### **3. JUSTIFICATIVA**

A epidemia da obesidade que atinge diversos países demanda urgência na tentativa de compreender os mecanismos que levaram a esta condição (Caballero, 2007). A obesidade aumenta o risco de hipertensão e diabetes, condições que tem sido vistas com incidência crescente em crianças (Lobstein *et al.*, 2004, Hotu *et al.*, 2004, Kain *et al.*, 2009).

O aumento da obesidade materna foi considerável nas últimas décadas (Lu *et al.*, 2001, Ehrenberg *et al.*, 2002). Este incremento foi paralelo ao aumento da prevalência de partos de recém-nascidos grandes para idade gestacional (Surkan *et al.*, 2004, Ehrenberg *et al.*, 2004, Jensen *et al.*, 2003) e com altas taxas de obesidade na infância (Ogden *et al.*, 2006). Os recém-nascidos macrossômicos têm maior risco de apresentar obesidade na vida adulta (Sorensen *et al.*, 1997, Rasmussen & Johansson, 1998, Eide *et al.*, 2005).

A elevada prevalência de obesidade em populações obstétricas sugere um ciclo-vicioso: os filhos de mulheres obesas foram predispostos no ambiente uterino para desenvolver obesidade infantil, síndrome metabólica e diabetes.

Particularmente, as filhas na idade adulta têm grande probabilidade de serem obesas e desenvolverem diabetes, expondo seu filho na gestação a uma programação para tornar-se obeso, resistente à insulina e diabético (Hull *et al.*, 2011, Boney *et al.*, 2005, Pettitt *et al.*, 1983).

O IMC corporal materno reflete as influências genéticas e ambientais, mas, é necessário determinar o quanto da variância é explicada a partir destas características familiares comuns, para prever a adiposidade nas crianças em diferentes idades. A evidência indica que o IMC materno pré-gestacional está associado positivamente com a MG e PGC nos neonatos e crianças, mas, nem todos os estudos observaram esta associação na análise multivariada (Hull *et al.*, 2008, Berkowitz *et al.*, 2005, Gale *et al.*, 2007, Harvey *et al.*, 2007). Da mesma maneira, estudos têm apontado que a associação com o GPG e MG ou PGC é positiva (Hull *et al.*, 2011, Crozier *et al.*, 2010, Gale *et al.*, 2007). Não se tem evidência suficiente para estabelecer o comportamento da MLG. Estes estudos em países de média renda são limitados, bem como aqueles que mediram o desfecho (composição corporal) com técnicas indiretas. Em estudos de ciclo vital não se tem nenhum estudo com este tipo de desfecho em países de média e baixa renda.

Antes do ano 2005, o desfecho principal utilizado como indicador da composição corporal era o IMC (Stuebe *et al.*, 2009, Koupil & Toivanen, 2008, Tequeanes *et al.*, 2009, Laitinen *et al.*, 2001). No entanto, os avanços tecnológicos e o ingresso de novas formas de mensuração dos compartimentos corporais permitiram o estudo da MG e MLG associadas com todas as condições precoces e com o crescimento (Mingrone *et al.*, 2008, Wells & Fewtrell, 2006).



Tendo estabelecido que as características maternas antes e durante a gestação podem influenciar a composição corporal nas crianças, este projeto tem a propor a avaliação da relação entre o IMC materno pré-gestacional e o GPG sobre a composição corporal das crianças aos 6-7 anos, pertencentes à Coorte de Nascimentos de 2004 da cidade de Pelotas (Brasil).

**Quadro 1. Estudos que avaliaram a associação entre características antropométricas maternas pré-gestacional ou ganho de peso gestacional com a composição corporal nas crianças determinada por técnicas indiretas.**

Cidade, país Autor	Delineamento	Amostra	Idade do desfecho	Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão
Pensilvania, Estados Unidos (Berskwitz, et al. 2005)	Coorte prospectiva	78 crianças recrutadas aos 8 meses de vida	Seguimento a 70 crianças aos 6 anos de idade. Grupo de alto risco: 33 crianças Grupo com menor risco: 37 crianças	Crianças de cor branca, nascimentos sem complicações, recém-nascidos a termo, sem doenças, partos não complicados, mães sem diabetes gestacional e com $\geq 18$ anos de idade.	Idade gestacional $< 36$ ou $> 42$ semanas, baixo ou elevado peso para idade gestacional.
Cleveland, Ohio, Estados Unidos (Sewell, et al. 2006)	Coorte prospectiva	76 gestantes (IMC $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> ) 144 gestantes (IMC $< 25$ kg/m <sup>2</sup> )	Neonatos com 72 h de vida	Gestantes com níveis de tolerância a glicose normais	Crianças com peso ao nascer $< 2000$ g, gestações múltiplas, crianças com anomalias congênitas, diabetes mellitus pré ou gestacional.
Cincinnati, Estados Unidos (Burdette, et al. 2006)	Coorte prospectiva	313 crianças com 3 anos de idade	5 anos de idade	Gestação a termo, sem doenças crônicas, pai e mãe da mesma raça.	
Southampton, Reino Unido (Harvey, et al. 2007)	Coorte prospectiva	448 gestantes	Recém-nascidos com até 2 semanas de vida	Não descreveu	
Southampton, Reino Unido (Gale, et al. 2007)	Coorte prospectiva	216 gestantes	Crianças com 9 anos de idade	Mulheres caucasianas, idade $\geq 16$ anos, gravidez única, idade gestacional $< 17$ semanas.	Presença ou referência de diabetes, gestação concebida por tratamento hormonal.
Waitemata/Auckland, Nova Zelandia (Blair, et al. 2007)	Coorte prospectiva	871 crianças ao nascer	Crianças com 7 anos de idade		Recém-nascidos pré-termo ( $< 37$ semanas), nascimentos múltiplos, presença de anormalidades congênitas.
Oklahoma, Estados Unidos (Hull, et al. 2008)	Coorte prospectiva	72 neonatos - 33 neonatos (IMC pré-gestacional $< 25$ kg/m <sup>2</sup> ) - 39 neonatos (IMC pré-gestacional $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> )	Recém-nascidos até os 35 dias de nascimento	Crianças saudáveis, idade gestacional de 37- 42 semanas, idade da mãe no parto de 18-45 anos.	Fumo e excesso de consumo de álcool na gestação, crianças com anormalidades congênitas, crianças com mães com diabetes tipo 1, 2 ou gestacional.
Southampton, Reino Unido (Crozier, et al. 2010)	Coorte prospectiva	948 crianças	Nascimento 566 4 anos 542 6 anos 401		
New York, Estados Unidos (Hull, et al. 2011)	Coorte prospectiva	306 neonatos a termo 163 meninos 143 meninas	Composição corporal determinada 24 ou 48 horas depois do nascimento.	Crianças saudáveis, sem anormalidades congênitas ou admitidas em unidade de cuidados intensivos, parto único a termo.	Mães com diabetes, hipertensão ou pré-eclâmpsia.

**Quadro 2. Estudos que avaliaram a associação entre características antropométricas maternas pré-gestacional com a composição corporal nas crianças determinada por técnicas indiretas.**

<b>Cidade, país Autor</b>	<b>Medidas de exposição maternas</b>	<b>Medidas de desfecho Técnica de mensuração</b>	<b>Variáveis de controle</b>	<b>Análise univariada</b>	<b>Análise multivariada</b>
Berskowit, et al. 2005 (N=78)	IMC pré-gestacional	MG, MM, PGC (DXA)		<b>Análise univariada</b> <b>MG (kg)</b> Alto risco: 6,7 ± 5,7 Baixo risco: 3,8 ± 1,2* <b>MM (kg)</b> Alto risco: 16,7 ± 1,9 Baixo risco: 15,6 ± 1,3* <b>PGC</b> Alto risco: 24,7 ± 11,8 Baixo risco: 18,8 ± 4,5*	<b>Modelo misto de regressão não linear</b> <b>MG</b> Grupo de alto risco: $\beta = 0,265$ (SE 0,142) <b>PGC</b> Grupo de alto risco: $\beta = 112,298$ (SE 77,410)
Sewell, et al. 2006 (N=76)	IMC pré-gestacional	MG, MLG, PGC Conduktividade elétrica do corpo (TOBEC)		<b>Media ±DP</b> <b>IMC pré-gestacional: MLG (g)</b> <25 kg/m <sup>2</sup> : 2951 ± 406 ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> : 3023 ± 410 <b>IMC pré-gestacional: MG (g)</b> <25 kg/m <sup>2</sup> : 331 ± 179 ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> : 406 ± 221** <b>IMC pré-gestacional: PGC</b> <25 kg/m <sup>2</sup> : 9,6 ± 4,3 ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> : 11 ± 4,7 **	
Burdette, et al. 2006 (N=313)	IMC pré-gestacional	MG (kg), Alta adiposidade (%) (DXA)	Análise controlada para MM da criança, sexo, peso ao nascer, variáveis maternas (raça, idade, status marital, fumo, educação, renda familiar, participar de um programa de nutrição, amamentação, superalimentação da criança)	<b>Media ±DP</b> <b>IMC pré-gestacional: MG (kg)</b> ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> : 5,03 ± 0,20 < 30 kg/m <sup>2</sup> : 4,45±0,09 ** (ajustado para massa magra e sexo) <b>IMC pré-gestacional: Alta adiposidade (%)</b> ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> : 30,8 < 30 kg/m <sup>2</sup> : 23,4	<b>Regressão linear múltipla</b> <b>IMC pré-gestacional: MG (kg):</b> ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> : $\beta = 0,46$ (IC 95% 0,02 a 0,89)** <b>Regressão logística</b> <b>IMC pré-gestacional: Alta adiposidade (%)</b> ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> : OR = 0,95 (IC 95% 0,44 a 2,05)
Harvey, et al. 2007 (N=448)	Dobras cutâneas tricipitis, Altura materna e peso determinado nas duas visitas.	PGC, Percentual de MM (DXA)	Modelo ajustado para sexo, idade materna, idade gestacional.	<b>Percentual de MM</b> DCT $\beta = -0,154$ (-0,246 a -0,063)** Altura materna $\beta = -0,016$ (-0,030 a -0,001)*	<b>Regressão linear múltipla</b> <b>PGC</b> DCT (SDS): $\beta = 0,1145$ (0,0544 a 0,235)** Altura materna $\beta = 0,015$ (0,0004 a 0,029)*

Gale, et al. 2007 (N=216)	IMC pré-gestacional	IMG, IMM (DXA)	Ajustado para altura da criança por análise de regressão log log. Análise separada por sexo. Análise multivariada, ajustada para altura materna, GPG, fumo materno, peso ao nascer, ganho de peso condicional na infância, amamentação.	<b>Análise com ajuste a idade</b> <b>IMG (SDS)</b> Meninos: $\beta = 0,16$ (-0,04 a 0,35) Meninas: $\beta = 0,39$ (0,26 a 0,53)** <b>IMM (SDS)</b> Meninos: $\beta = 0,22$ (0,04 a 0,41)* Meninas: $\beta = 0,15$ (-0,1 a 0,32)	<b>Análise multivariada</b> <b>IMG (SDS)</b> Meninos: $\beta = 0,26$ (0,04 a 0,48)* Meninas: $\beta = 0,42$ (0,29 a 0,56)*** <b>IMM (SDS)</b> Meninos: $\beta = 0,19$ (-0,02 a 0,40) Meninas: $\beta = 0,12$ (-0,06 a 0,30)
Blair, et al. 2007 (N=871)	IMC pré-gestacional	MLG, PGC (BIA)	Análise ajustada para sexo da criança, situação socioeconômica ao nascer, hipertensão na gravidez, idade materna ao nascimento da criança, atividade física da criança.	<b>Análise univariada</b> <b>IMC pré-gestacional: PGC</b> <25 : ref 25 – 30 : $\beta = -3,0$ (-6,2 a 0,1) >30 : $\beta = 4,0$ (-0,1 a 8,1)	<b>Análise ajustado</b> <b>IMC pré-gestacional: PGC</b> <25 : ref** 25 – 30 : $\beta = 3,7$ (1,4 a 6,0) >30 : $\beta = 4,0$ (0,4 a 7,7)
Hull, et al. 2008 (N=72)	IMC pré-gestacional	% MG, MG relativa, MG, MLG (Pletismografia)	Ajustada para idade da criança no momento da visita.		<b>Análise de ANCOVA</b> <b>IMC pré-gestacional: PGC</b> <25: 12,5 ± 4,2% ≥25: 13,6 ± 4,3%*** <b>IMC pré-gestacional: MG</b> <25: 414,1 ± 264,2 g ≥25: 448,3 ± 262,2 g * <b>IMC pré-gestacional: MLG</b> <25: 3310,5 ± 344,6 g ≥25: 3162,2 ± 343,4 g *

SDS: Standard Deviation Score;  $\beta$  coeficiente de regressão; \*\*\*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*  $p < 0,05$

**Quadro 3. Estudos que avaliaram a associação entre o ganho de peso gestacional com a composição corporal nas crianças determinada por técnicas indiretas.**

Cidade, país Autor	Medidas de exposição maternas	Medidas de desfecho Técnica de mensuração	Variáveis de controle	Análise univariada	Análise multivariada
Sewell, et al. 2006 (N=76)	GPG	MG, MLG, PGC  (TOBEC)		<b>Análise de regressão simples</b> <b>IMC pré-gestacional: MLG (g)</b> <25 kg/m <sup>2</sup> : r=0,202 (p=0,02) ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> : r=0,08 (p=0,51) <b>IMC pré-gestacional: MG (g)</b> <25 kg/m <sup>2</sup> : r=0,12 (p=0,02) <b>IMC pré-gestacional: PGC</b> ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> : r=0,35 (p=0,003)	
Gale, et al. 2007 (N=216)	GPG contínuo	IMG, IMM  DXA-	Ajustado para altura da criança por análise de regressão log log. Análise separada por sexo. Análise multivariada, ajustada para altura materna, GPG, fumo materno, peso ao nascer, ganho de peso condicional na infância, amamentação.	<b>Análise com ajuste a idade</b> <b>GPG (SDS): IMG (SDS)</b> Meninos: β = 0,07 (-0,11 a 0,25) Meninas: β = 0,01 (-0,17 a 0,17) <b>GPG (SDS): IMM (SDS)</b> Meninos: β = -0,06 (-0,23 a 0,11) Meninas: β = -0,02 (-0,20 a 0,15)	<b>Análise multivariada</b> <b>GPG (SDS): IMG (SDS)</b> Meninos: β = 0,09 (-0,09 a 0,26) Meninas: β = 0,11 (-0,04 a 0,26) <b>GPG (SDS): IMM (SDS)</b> Meninos: β = -0,05 (-0,24 a 0,13) Meninas: β = -0,01 (-0,20 a 0,19)
Crozier, et al. 2010 (N=948)	GPG, diferença entre peso pré-gestacional e o peso na 34 <sup>a</sup> semana.	MG, MLG  DXA	Ajustado para IMC pré-gestacional, peso ao nascer e variáveis maternas (fumo materno durante a gravidez, idade, altura, paridade, escolaridade, duração da amamentação), variáveis neonatais (sexo, gestação, idade da mensuração, idade ao quadrado, comprimento, sexo e variáveis aos 4 e 6 anos (idade da mensuração e altura da criança)	<b>Análise sem ajuste</b> <b>GPG (kg): MG (Teasdale et al.)</b> Ao nascimento β 0.06 (0.00 a 0.11) Aos 4 anos β -0.01 (-0.07 a 0.05) Aos 6 anos β 0.06 (-0.04 a 0.11) <b>GPG (kg): MLG (Teasdale et al.)</b> Ao nascimento β 0.01 (-0.03 a 0.05) Aos 4 anos β 0.01 (-0.03 a 0.05) Aos 6 anos β -0.01 (-0.06 a 0.04)	<b>Análise ajustado</b> <b>GPG (kg): MG (Teasdale et al.)</b> Ao nascimento - Aos 4 anos β 0.00 (-0.06 a 0.06) Aos 6 anos β 0.06 (-0.01 a 0.13) <b>GPG (kg): MLG (Teasdale et al.)</b> Ao nascimento - Aos 4 anos β 0.04 (-0.01 a 0.08) Aos 6 anos β -0.01 (-0.05 a 0.05)
Hull, et al. 2011 (N=306)	GPG segundo recomendações da IOM 2009 Excessivo Adequado	Percentual de MG, MLG  Pletismografia	Análise de covariância Covariantes: sexo da criança, idade da criança (dias), idade gestacional, raça da mãe/etnicidade, idade da mãe.	<b>Medias ± DP</b> <b>IMC materno e PGC</b> Normal 11.7 ± 4.1 Sobrepeso 13.0 ± 4.7 Obesidade 14.6 ± 4.3  <b>IMC materno e MG</b> Normal 388,4 ± 165.7 Sobrepeso 450.9 ± 216.3	<b>Análise de Covariância</b> <b>Medias ajustadas (±ES)</b> <b>GPG apropriado: IMC materno e PGC</b> Normal 11.2 ± 0.5* libras Sobrepeso 9.2 ± 1.1 ** libras Obesidade 14.6 ± 1.4 libras <b>GPG excessivo: IMC materno e PGC</b> Normal 11.8 ± 0.5 Sobrepeso 13.7 ± 0.7* Obesidade 14.2 ± 0.8* <b>Medias ajustadas (±ES)</b> <b>GPG apropriado: IMC materno e MG (g)</b> Normal 355,5 ± 20,1* Sobrepeso 303.6 ± 46,1*

				Obesidade 489.6 ± 158.7  <b>IMC materno e MLG</b> Normal 2826.5 ± 330.4 Sobrepeso 2903.3 ± 407.4 Obesidade 2833.6 ± 332.1	Obesidade 472,9 ± 56,0 <b>GPG excessivo: IMC materno e MG (g)</b> Normal 388,9 ± 21,9 Sobrepeso 484,4 ± 28,8** Obesidade 486,4 ± 33,5* <b>Medias ajustadas (±ES)</b> <b>GPG apropriado: IMC materno e MLG(g)</b> Normal 2758.7 ± 32.8 Sobrepeso 2839.7 ± 75.3 Obesidade 2792.5 ± 91.5* <b>GPG excessivo: IMC materno e MLG (g)</b> Normal 2856.6 ± 35.7 Sobrepeso 2968.8 ± 47.0 Obesidade 2913.2 ± 54.7
--	--	--	--	--	--

\* p <0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\* p<0,001; GPG ganho de peso gestacional

#### **4. MARCO TEÓRICO**

A partir da hipótese da origem fetal das doenças proposta por Barker, estudos epidemiológicos têm sugerido que a programação metabólica é um dos fatores críticos que contribuem para a etiologia da obesidade, assim como ao incremento da carga de doenças crônicas cardiovasculares em etapas posteriores da vida, resultado do estresse nutricional por déficit, aplicado durante períodos críticos de desenvolvimento precoce. No entanto, a supernutrição é uma forma de má nutrição que contribui com as altas taxas de sobrepeso e obesidade observados em países de renda alta e países de renda média durante as últimas décadas, explicado em parte pela relativa excessiva exposição aos nutrientes, excedendo as quantidades requeridas para um normal metabolismo, crescimento e desenvolvimento (Dyer & Rosenfeld, 2011). Atualmente, estudos epidemiológicos procuram evidências para explicar os efeitos da obesidade materna e supernutrição na programação metabólica durante os períodos críticos do pré-natal, perinatal e pós-natal.

##### **4.1 Hipótese do desenvolvimento da supernutrição fetal**

O pressuposto fundamental da hipótese da supernutrição fetal estabelece que só a linha materna influencia o meio ambiente fetal, observando-se um efeito direto sobre a composição corporal dos sujeitos; o incremento do IMC materno se relaciona com o elevado IMC em seus descendentes (Kivimaki *et al.*, 2007). Aparentemente, o efeito do sobrepeso paterno não parece associado diretamente com adiposidade na sua descendência (Shields *et al.*, 2006).

A obesidade maternal por si só forma parte de um grupo de outros fatores com efeitos diretos no desenvolvimento da criança a partir da genética compartilhada e influências de estilo de vida pós – natais. A hipótese do desenvolvimento da

supernutrição fetal, relacionada ao efeito específico do IMC materno gestacional sobre o IMC dos descendentes, precisa ser avaliada a partir da comparação do efeito de diferentes exposições (IMC materno pré-gestacional, gestacional e IMC paterno mensurado ao mesmo tempo em que o materno é determinado em uma etapa posterior) sobre o IMC ou composição corporal de seus filhos. É comum encontrar estudos que avaliaram essa associação a partir das três mensurações ao mesmo tempo, uma correspondente a mãe, outra ao pai e a terceira ao filho na infância, adolescência ou na idade adulta (Sorensen *et al.*, 1992, Sekine *et al.*, 2002, Lake *et al.*, 1997). O ambiente familiar compartilhado desde o nascimento até o momento da avaliação pode mascarar o efeito específico intra-uterino.

A influência dos pais com sobrepeso no desenvolvimento da obesidade em seus filhos na infância e na adolescência implica, em parte, o compartilhamento das condições socioambientais- culturais semelhantes e por tanto um estado nutricional materno associado diretamente com a adiposidade infantil (Safer *et al.*, 2001, Whitaker *et al.*, 1997). O peso materno é considerado a expressão das influências genéticas e ambientais, exercendo um poderoso efeito sobre o peso na infância das crianças (Whitaker & Dietz, 1998, Whitaker, 2004). O efeito da influência genética parental sobre o peso nos filhos foi avaliado em estudos com gêmeos na idade adulta; no grupo de gêmeos adotados por diferentes famílias não foi observado em seu IMC o efeito da influência ambiental durante a infância (Stunkard *et al.*, 1990, Jacobson & Rowe, 1998). A herança nos gêmeos adultos que foram criados separados não diferiu significativamente dos gêmeos criados juntos (Stunkard *et al.*, 1990). No entanto, na adolescência, as influências ambientais compartilhadas pelos gêmeos exerceram um efeito significativo em seu IMC (Jacobson & Rowe, 1998). Observação similar se apresentou em adolescentes que conviveram com pais



adotivos desde a infância, estabelecendo-se uma correlação positiva entre o IMC dos pais adotivos e o IMC dos adolescentes (Sorensen *et al.*, 1992).

Outra linha de evidência epidemiológica suporta a hipótese de que o maior IMC materno pré-gestacional ou gestacional pode estar relacionado com o incremento de obesidade em seus descendentes em diferentes períodos posteriores ao nascimento. A maioria destes estudos observacionais indicam que a obesidade materna incrementa o risco para a obesidade em seus filhos, utilizando para a mensuração do desfecho técnicas duplamente indiretas.

Caracterizando a obesidade nos filhos a partir do IMC, observa-se uma relação direta com o IMC pré-gestacional materno na idade adulta (Laitinen *et al.*, 2001, Tequeanes *et al.*, 2009, Stuebe *et al.*, 2009, Koupil & Toivanen, 2008) e nas crianças (Li *et al.*, 2005, Salsberry & Reagan, 2005, Reilly *et al.*, 2005, Lawlor *et al.*, 2007, Mesman *et al.*, 2009, Whitaker, 2004). No grupo dos neonatos foi determinada a composição corporal, estabelecendo-se a relação positiva do PGC (determinado a partir de medidas de dobras cutâneas no neonato) com o IMC pré-gestacional e gestacional materno (Catalano *et al.*, 2009, Group, 2010).

Utilizando técnicas indiretas (TOBEC, DXA, ADP) para a mensuração da composição corporal, a obesidade materna foi associada positivamente com a MG (Hull *et al.*, 2008, Sewell *et al.*, 2006) e PGC (Harvey *et al.*, 2007, Hull *et al.*, 2008) nos neonatos. Nas crianças, observou-se a mesma direção do efeito para a MG (Burdette *et al.*, 2006), IMG (Gale *et al.*, 2007) e PGC (Blair *et al.*, 2007). Na idade adulta, constatou-se similar relação entre as diferentes categorias de IMC materno pré-gestacional com a MG determinada por DXA (Mingrone *et al.*, 2008).

O GPG pode refletir o ambiente nutricional prevalente ao qual o desenvolvimento do feto é exposto, e proporcionar uma oportunidade para examinar a influência da sobrenutrição nesse período. O GPG atuaria sobre a adiposidade da criança de maneira direta e através da programação intra-uterina, e, indiretamente, através do peso ao nascer (Oken *et al.*, 2007). A relação entre o GPG e a presença de obesidade na infância e adolescência foi estabelecida em alguns estudos (Olson *et al.*, 2009, Oken *et al.*, 2007, Oken *et al.*, 2008), no entanto, outros resultados são inconsistentes quanto à associação entre o GPG e a adiposidade na infância (Sewell *et al.*, 2006, Hull *et al.*, 2011, Crozier *et al.*, 2010). Considerando o status do IMC materno pré-gestacional, outros estudos optaram por relacionar a adiposidade das crianças com o GPG para cada categoria de IMC materno; observando-se um efeito positivo do GPG sobre o IMC e PGC para filhos no grupo das mulheres com sobrepeso ou obesidade que ganharam peso excessivo durante a gestação (Hull *et al.*, 2011, Hinkle *et al.*, 2012).

A resistência à insulina e a intolerância à glicose são relacionados com um elevado IMC e, por conseguinte, com elevadas concentrações de glicose e ácidos graxos livres no plasma. Sendo assim, é mais provável observar o efeito da supernutrição fetal entre gestantes com maiores valores de IMC pré-gestacional ou gestacional.

A Diabetes Mellitus Gestacional é um conhecido fator de risco para a macrossomia, no entanto, nem todos os neonatos macrossômicos nasceram de mães diagnosticadas com essa condição, sugerindo a existência de uma relação linear entre a glicemia durante a gestação e o tamanho corporal das crianças (Yogev *et al.*, 2005, Ehrenberg *et al.*, 2004). A glicose materna livre cruza a placenta, mas a insulina não; sendo que o pâncreas fetal em desenvolvimento terá que responder a

esta carga de glicose através da produção adicional de insulina, que por sua vez atua como hormônio de crescimento fetal promovendo o crescimento e adiposidade no feto (Yogev *et al.*, 2005).

As alterações no metabolismo materno podem também contribuir para que os ácidos graxos livres e os triglicerídeos em elevadas concentrações no plasma transfiram-se via placenta para o feto, que apresenta uma limitada capacidade de lipogêneses, precisando dos substratos maternos para a diferenciação dos adipócitos e para a regulação da atividade da lipoproteína lipase, modificando a adiposidade fetal (Schaefer-Graf *et al.*, 2008).

O eixo adipoinsulinar é um sistema de retroalimentação endócrina, que permite uma inter-relação entre o pâncreas, tecido adiposo e o cérebro, regulando a fome e o armazenamento de adiposidade através dos hormônios insulina e leptina. A insulina promove o desenvolvimento de massa gorda e produção de leptina, a qual atua reduzindo a ingestão de energia e suprimindo a secreção da insulina via receptores de leptina nas células B pancreáticas. O funcionamento anormal deste ciclo pode levar ao excesso de adiposidade, hiperfagia e desregulação do sistema regulatório do balanço energético (McMillen *et al.*, 2006).

#### **4.2 Programação fetal do tecido adiposo**

Kermackem (1934) foi um dos primeiros autores a referir-se ao impacto da vida precoce na saúde física do adulto ao observar que as taxas de mortalidade no Reino Unido e Suécia e o efeito da transição demográfica comportavam-se como se a expectativa de vida fosse determinada pelas condições existentes na vida precoce da criança. As condições ambientais no útero e durante a infância, aparentemente, determinariam a sobrevivência de cada geração. (Kermack *et al.*, 2001) As observações

em experimentos em animais, pela equipe de Levine, na década de 60 e 70, tentavam esclarecer o vínculo entre as influências maternas e ambientais e a resposta ao estresse (Levine, 1967, Treiman *et al.*, 1970).

O conceito de freudianismo biológico foi introduzido por Dubos no ano de 1966, explicando que a qualidade social e a saúde materna durante a vida precoce podem afetar a saúde física na vida adulta (Dubos *et al.*, 2005). Ravelli *et al.* estabeleceram uma associação entre a obesidade aos 19 anos de idade e fome durante a vida fetal e neonatal: os homens, filhos de mulheres que passaram fome na primeira metade da gestação, tiveram maior prevalência de obesidade que aqueles que passaram fome no último trimestre e no período neonatal (Ravelli *et al.*, 1976).

Barker, na década de 80, propôs a “hipótese do origem fetal das doenças”, segundo a qual uma agressão in útero seria capaz de produzir uma programação anormal dos diversos sistemas, tendo como resultado a ocorrência de doenças durante a vida adulta (Barker, 1992, Barker, Osmond, *et al.*, 1989). Os desequilíbrios na dieta materna, em períodos críticos do desenvolvimento in útero, produziram uma distribuição adaptativa das fontes energéticas com alterações na estrutura e metabolismo fetais e posterior predisposição para doenças cardiovasculares e metabólicas (Barker, Osmond, *et al.*, 1989, Barker, 1992).

A hipótese do fenótipo poupador foi proposta por (Hales *et al.*, 1991) indicando que os fatores nutricionais, entre outros, determinavam o crescimento fetal e da criança, influenciando no tamanho e função das células e de diferentes sistemas e órgãos. Esta foi uma alternativa para a hipótese do genótipo econômico, proposta por (Neel, 1999), que sugere que a alta incidência de diabetes nas

sociedades afluentes resulta da existência de genes diabetogênicos, que conferem uma vantagem de sobrevivência em más condições de subsistência.

No exemplo da diabetes, esta poderia ser uma consequência de má nutrição durante períodos críticos da vida (fetal e infância), com alterações na função das células pancreáticas. Se a agressão continua, a diminuição da capacidade de produzir insulina não é uma desvantagem. Torna-se desvantagem se a nutrição for mais abundante, o que resulta em incremento na demanda de insulina, ultrapassando a capacidade de produção (Hales *et al.*, 1991). O efeito da programação fetal pode estar associado à metilação de alguns genes e estaria caracterizado pela resistência á leptina e uma expressão reduzida dos peptídeos anoréticos no hipotálamo (Hales *et al.*, 1991).

Embora o foco da maioria dos estudos seja sobre os efeitos da má nutrição materna, na atualidade esta condição não é muito frequente em países do ocidente, apresentando-se o oposto como um problema frequente, coincidindo com a elevada incidência de obesidade em populações de adultos (Caballero, 2007). A obesidade e o excesso de ganho de peso durante a gestação são fatores de risco para a ocorrência de complicações como hipertensão arterial, pré- eclampsia e diabetes gestacional (Norman & Clark, 1998, Bhattacharya *et al.*, 2007). No entanto, as duas condições, tanto a sobre nutrição como a subnutrição materna podem predispor ao desenvolvimento da obesidade e do diabetes tipo 2 (Camp *et al.*, 2002, Fonseca-Alaniz *et al.*, 2006). Embora a programação fetal devido à obesidade materna apresente mecanismos similares aos do déficit nutricional materno, o perfil ainda continua sendo caracterizado a nível imunológico, molecular e genético (Heerwagen *et al.*, 2010) (Figura 2).

### 4.3 Fisiopatologia do tecido adiposo

Até a década de 90 do século passado, o tecido adiposo era considerado como um depósito de armazenamento inerte, com acesso regulado a triacilgliceróis através da estimulação adrenérgica (Kershaw & Flier, 2004). Os adipócitos são as únicas células especializadas no armazenamento de lipídios na forma de triacilglicerol (Armitage *et al.*) em seu citoplasma, sem que isto seja nocivo para sua integridade funcional (Fonseca-Alaniz *et al.*, 2006). Essas células possuem todas as enzimas e proteínas reguladoras necessárias para sintetizar ácidos graxos (lipogênese) e estocar TAG, em períodos em que a oferta de energia é abundante, e para mobilizá-los pela lipólise, quando há déficit calórico. A regulação desses processos ocorre por meio de nutrientes e sinais aferentes dos tradicionais sistemas neurais e hormonais e depende das necessidades energéticas do indivíduo (Ahima & Flier, 2000). Atualmente são conhecidos distintos fatores de crescimento e citocinas secretadas pelo tecido adiposo branco (Ogden *et al.*) que participam num rol importante na diferenciação das células, metabolismo energético e resistência à insulina, bem como seu envolvimento em processos como obesidade, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, arteriosclerose, dislipidemias, processos inflamatórios agudos e crônicos, entre outros (Heerwagen *et al.*, 2010, Fruhbeck *et al.*, 2001).

O papel endócrino do TAB deve-se à ampla gama de proteínas secretadas, denominadas adipocinas, constituindo-se o TAB em um órgão dinâmico, envolvido em uma variedade de processos metabólicos e fisiológicos (Fonseca-Alaniz *et al.*, 2006). Algumas das adipocinas identificadas até o momento são relacionadas ao sistema imune, fatores de crescimento, proteínas da via complemento alternativa,

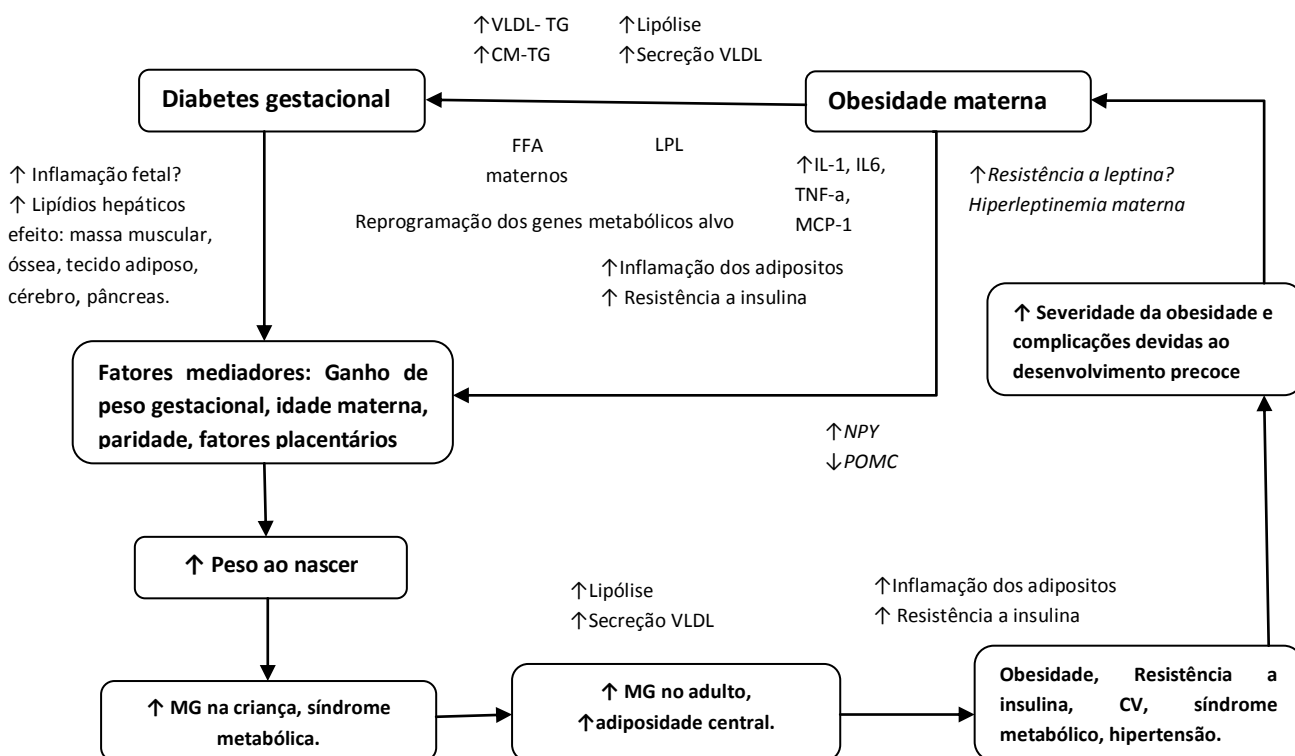
regulação da pressão sanguínea, homeostase vascular, homeostase glicêmica e angiogênese (Fruhbeck *et al.*, 2001).

A leptina é a adipocina que mais chamou a atenção, por ser um hormônio ao qual se atribui o gasto energético, níveis séricos de corticosterona elevados, com comprometimento no crescimento e limiar alterado de apetite, gerando a obesidade pelos distúrbios metabólicos similares a condição da diabetes insulino resistente (Ahima & Flier, 2000). A leptina apresenta relação diretamente proporcional com os níveis de insulina, estrógenos e exposição crônica a glicocorticóides e citocinas inflamatórias (Ahima & Flier, 2000). A leptina possui um importante papel na regulação do balanço energético, apresentando duas ações: a primeira, em neurônios do núcleo arqueado hipotalâmico, onde estimula a expressão de neuropeptídeos ligados aos mecanismos de inibição da ingestão alimentar e aumento do gasto energético total, via inervação simpática; e a segunda, em outros neurônios do mesmo núcleo, envolvidos nos mecanismos de aumento da ingestão alimentar e na redução do gasto energético (Unger & Orci, 2001, Grattan, 2008).

#### **4.3.1 Adipócito, obesidade e diabetes**

Em indivíduos saudáveis, o excesso de gordura é armazenado nos adipócitos e apenas pequenas quantidades de triglicerídeos são mantidos no tecido adiposo. Em indivíduos obesos, a capacidade do tecido adiposo para armazenar o lipídeo em excesso pode ser ultrapassada, resultando na acumulação anormal de lipídios em outros tecidos (Camp *et al.*, 2002). Um conteúdo celular de triglicerídeos elevado no músculo, fígado e ilhotas do pâncreas é associado com uma disfunção fisiológica (lipotoxicidade) e naqueles tecidos poderia ser um fator primário para o

desenvolvimento da obesidade relacionada à diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) (Unger & Orci, 2001).



**Figura 2.** Figura extraída e modificada do Hull et al. (2011). Fluxograma que descreve as relações entre fatores maternos e saúde da descendência) VLDL – TG: Lipoproteínas de muito baixa densidade ricas em triglicerídios; MCP-1: proteína-1 monocítica quimioattractante; CM quilomicron, FFA: ácidos graxos livres; LPL: lipoproteína-lipase placentária; TNF-α: fator de necrose tumoral alfa; IL 1 interleucina 1; IL-6 interleucina 6; NPY: neuropeptídeo Y; POMC: proopimelanocortina (precursor dos neuropeptídeos anoréticos).(Hull et al., 2008, Grattan, 2008, Hales et al., 1991, Heerwagen et al., 2010)

### 4.3.2 Adipócito, obesidade e gravidez

A obesidade e a gravidez são condições que, independentemente, estão associadas à resistência a insulina e câmbios inflamatórios que podem exacerbar-se com a combinação de ambas, incrementando a transferência placentária de lipídeos em períodos iniciais da gestação (Heerwagen et al., 2010, Grattan, 2008). A obesidade associa-se com inflamação do tecido adiposo e resistência sistêmica a insulina, resultando num incremento da lipólise do tecido adiposo e secreção da



proteína de muito baixa densidade hepática. Quando se combina com a gravidez, a carga de circulação de lipídeos maternos aumenta ao final da gestação (Heerwagen *et al.*, 2010). Em consequência, a lipoproteína lípase placentária hidrolisa os triglicerídeos maternos. Os ácidos graxos livres e sua captação com o transporte pela placenta são incrementados, com o resultado de excesso de transferência de lipídeos para o feto. Este incremento da exposição fetal aos lipídios pode afetar o fígado, músculos esqueléticos, tecido adiposo, cérebro e pâncreas e incrementar o risco para a doença metabólica na criança (Heerwagen *et al.*, 2010, Grattan, 2008).

#### **4.3.3 Obesidade, genética e genômica**

Os polimorfismos de genes associados a patogêneses de as doenças crônicas como a obesidade diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares e síndrome metabólica continuam-se determinando amplamente, os fatores ambientais, como a dieta, participam modulando os fenótipos dependentes da variação genética (Gillies, 2003). Entre estes polimorfismos conhecidos podem mencionar se aqueles relacionados ao gene da IL-6 (-174C/G), gene PPAR-gama (isoformas 1, 2), gene ADRB2 (Arg16Gly, Gln27Glu), gene das proteínas desacopladoras (UCP2 -866G/A, UCP3 -55C/T, seis isoformas da UCP3), gene receptor da leptina (LEPR Lys656Asn), gene receptor da melanocortina (MCR3 V1031I, Thr6Lys, Val81Ile) e gene FTO (rs9939609 A/T) (Steemburgo *et al.*, 2009).

A isoforma rs9939609 do gene FTO localizado no cromossomo 16q 12.2 se presenteou em um rango de 39% a 42% na população europeia e foi relacionado positivamente com o IMC e maior risco para a presença de obesidade (Frayling *et al.*, 2007). A presença do alelo A do rs9939609 A/T foi positivamente associada em jovens e adultos ao desenvolvimento de diabetes mellitus 2, síndrome metabólica e

obesidade em diferentes etnias (Al-Attar *et al.*, 2008, Hotta *et al.*, 2008) . A função do FTO na regulação do apetite foi observada em crianças com presença deste alelo associado à saciedade independentemente do IMC (Timpson *et al.*, 2008).

#### **4.3.4 Obesidade e amamentação**

A partir de pesquisas epidemiológicas, observou-se que o risco de não iniciar o aleitamento materno exclusivo foi três a seis vezes maior nas mulheres que iniciaram a gravidez com sobrepeso e/ou obesidade, comparadas às mulheres de peso normal (Manios *et al.*, 2009, Mehta *et al.*, 2011, 2012). Também, o risco de não realizar o aleitamento materno exclusivo no 1º mês foi duas vezes maior nas mulheres que apresentaram obesidade pré-gestacional, em relação àquelas que iniciaram a gravidez eutróficas ou com baixo peso (Fernandes *et al.*, 2012, Hilson *et al.*, 2004). O risco de interrupção do aleitamento materno exclusivo ou predominante aumenta com a elevação do IMC materno pré-gestacional, sendo este valor de 1,12 (IC95%: 1,09 - 1,16) para as mulheres com sobrepeso e de 1,39 (IC95%: 1,19 - 1,63) para as que apresentavam obesidade pré-gestacional (Baker *et al.*, 2007). Outros estudos estabeleceram que, mulheres com sobrepeso apresentaram taxas de prevalência de amamentação exclusiva maiores que as mulheres obesas (73-80% entre as mulheres com sobrepeso e 58-68% nas obesas) (Guelinckx *et al.*, 2012, Casas, 2011). Ao fim do 1º mês, 56% das mulheres com sobrepeso amamentavam, enquanto que, entre as obesas, este valor era de 34 % (p = 0,030) (Guelinckx *et al.*, 2012). Após os seis meses, observaram-se valores de 24,3 e 8,9%, respectivamente (Casas, 2011).

#### **4.4 Determinantes de adiposidade na infância**

Com base nos dados da revisão bibliográfica, os determinantes da adiposidade aos 6-7 anos de idade podem ser agrupados em sociais, maternos e contemporâneos da criança.

##### **4.4.1 Determinantes socioeconômicos**

Não foi encontrada relação entre o estado socioeconômico ao nascer e o PGC nas crianças (Blair et al. 2007). No entanto, Leary et al. (2006) encontraram que a menor classe social materna associava-se a menor MG na criança; e, de maneira similar, menor nível de educação materna, menor MG nas crianças: mas, ambas as variáveis não apresentaram relação com a MM.

##### **4.4.2 Características maternas pré-gestacionais e gestacionais**

###### **- Estatura materna:**

Foi associada positivamente com o PGC nos neonatos e crianças (Harvey *et al.*, 2007, Leary *et al.*, 2006) (Harvey et al. 2007; Leary et al 2006) e inversamente associada à percentual de MM (Harvey *et al.*, 2007). No estudo de Gale et al. (2007) não foi achada nenhuma relação.

###### **- Paridade:**

O PGC nas crianças aumenta com a maior paridade da mãe. Com o percentual de MM, acontece o contrário ou a relação está ausente (Harvey, et al. 2007; Leary et al. 2006).

###### **- Atividade física materna:**

Aquelas mulheres que fizeram caminhadas aceleradas na gestação tiveram crianças com o PGC diminuído e o percentual de MM aumentada (Harvey, et al.

2007). Blair et al. (2007) não encontraram relação entre atividade física moderada e total com o PGC.

- Tabagismo materno na gestação:

Em relação ao efeito do tabagismo materno na gestação na composição corporal das crianças, as pesquisas diferem nos resultados. Blair et al. (2007) não encontraram associação com o PGC e Gale et al. (2007), em ambos os sexos, não encontraram associação com o IMG, embora no sexo masculino tenham observado efeito negativo no IMM. Harvey et al. (2007) observaram que crianças de mulheres que fumaram durante a gestação tinham o PGC diminuído e o percentual de MM incrementado. (Leary *et al.*, 2006) encontraram associação positiva entre fumo materno na gestação e MG e MM nas crianças.

- Idade materna:

Quanto maior a idade materna no momento do parto, maior o PGC da criança (Blair, et al. 2007) e maior a quantidade de MG (Leary, et al. 2006).

- Hipertensão arterial na gestação:

Blair et al. (2007) analisaram o efeito desta variável sobre o PGC, não encontrando associação.

- Gene FTO

Na coorte de nascimentos de ALSPAC, Avon, Reino Unido, numa população de 3362 indivíduos foi caracterizado separadamente a presença do polimorfismo do gene FTO na população das crianças aos nove anos de idade e na população das mães das mesmas crianças. Posteriormente foi observada a associação entre a presença do alelo de risco do gene FTO positivamente com a MG nas crianças

(determinado por DXA aos nove anos). Nos genótipos maternos a presença do alelo de risco foi relacionada diretamente ao IMC materno pré-gestacional. Utilizando a determinação do gene FTO nas mães e nas crianças como variáveis explanatórias do comportamento da MG das crianças, observou-se que a média da MG das crianças segundo seus genótipos comparados aos grupos de genótipos maternos foi similar. Determinou-se um maior incremento da MG nas crianças por cada alelo de risco adicionado em seus genótipos controlado para todas as categorias do genótipo materno. Na análise baseada nos genótipos maternos segundo a presença do alelo de risco não afetaram o comportamento da MG das crianças segundo as categorias do genótipo das crianças (Lawlor *et al.*, 2008)

#### **4.4.3 Determinantes contemporâneos da criança**

- Peso ao nascer:

O efeito do peso ao nascer sobre o PGC é independente na análise multivariada. De acordo com Harvey *et al.*, o incremento do peso ao nascer é diretamente proporcional ao aumento do PGC e inversamente proporcional ao MM (Harvey, *et al.* 2007). Ao contrário dos resultados deste estudo, (Singhal *et al.*, 2003) encontraram associação positiva entre MM da criança e seu peso ao nascer e nenhuma relação com a MG. Leary *et al.* (2006) faz a mesma observação com a MG mais indica um incremento na MM segundo o peso ao nascer.

- Idade da criança:

A relação é diretamente proporcional com MG e com a MM (Leary, *et al.* 2006).

- Amamentação:

Gale *et al.* (2007), após ajuste de fatores de confusão, descreveram uma relação direta entre o tempo de amamentação nas crianças do sexo feminino e a quantidade

de MG. Leary et al. (2006) observaram outro tipo de efeito: quanto menor a duração da amamentação, maior a MG. Blair et al. (2007) não encontraram associação com PGC.

- Idade da introdução da alimentação complementar:

Quanto maior idade de introdução de alimentos sólidos na dieta da criança, menor o valor de MG, não tendo sido observada relação com valores da MM (Leary et al. 2006).

- Atividade física das crianças:

Blair et al. (2007) comparando crianças que assistiam televisão menos de 1 hora por dia com aquelas que assistiam mais de 3 horas/dia, observaram 5,2% a mais de PGC entre essas últimas. Entre aquelas que assistiam 1-3 horas/dia, o PGC foi 2,5% maior do que no grupo controle. Por cada hora adicional de atividade sedentária as crianças tiveram 0,8% a mais de PGC.

- Sexo da criança:

O PGC é maior no sexo feminino comparado ao masculino (Blair et al. 2007). A mesma observação foi feita para a MG segundo Leary et al. (2006) e Gale et al. (2007). Esses últimos (Gale, et al. 2007, Leary et al. 2006) também referiram incremento nos valores do IMG, IMM e MM; contrariamente, Leary et al. (2006) descreveram uma menor MM no sexo feminino, comparado ao sexo masculino.

- Trajetória e aceleração da adiposidade na infância:

Em circunstâncias normais, durante o primeiro ano de vida, o IMC incrementa rapidamente, para diminuir a partir daí até atingir um mínimo (ponto mais baixo do seu IMC – rebote do índice de adiposidade), geralmente aos 5-6 anos de idade. A

partir deste ponto mínimo, o IMC começa a aumentar novamente de maneira mais ou menos constante até a idade adulta. Diferentes estudos indicam que a quanto mais precoce é o rebote do índice de adiposidade maior o risco para subsequente obesidade na idade adulta, ou doenças cardiovasculares ainda na infância (Ekelund *et al.*, 2006, Lawlor & Chaturvedi, 2006).

Nos países de ingressos baixos, nas crianças que apresentaram subnutrição intrauterina, uma aceleração do ganho do peso nos primeiros dois anos de vida ou na fase intrauterina não aumenta o risco para a presença de doenças crônicas em etapas posteriores, mais o incremento a partir de os dois ou três anos incrementa o risco (Victora *et al.*, 2010).

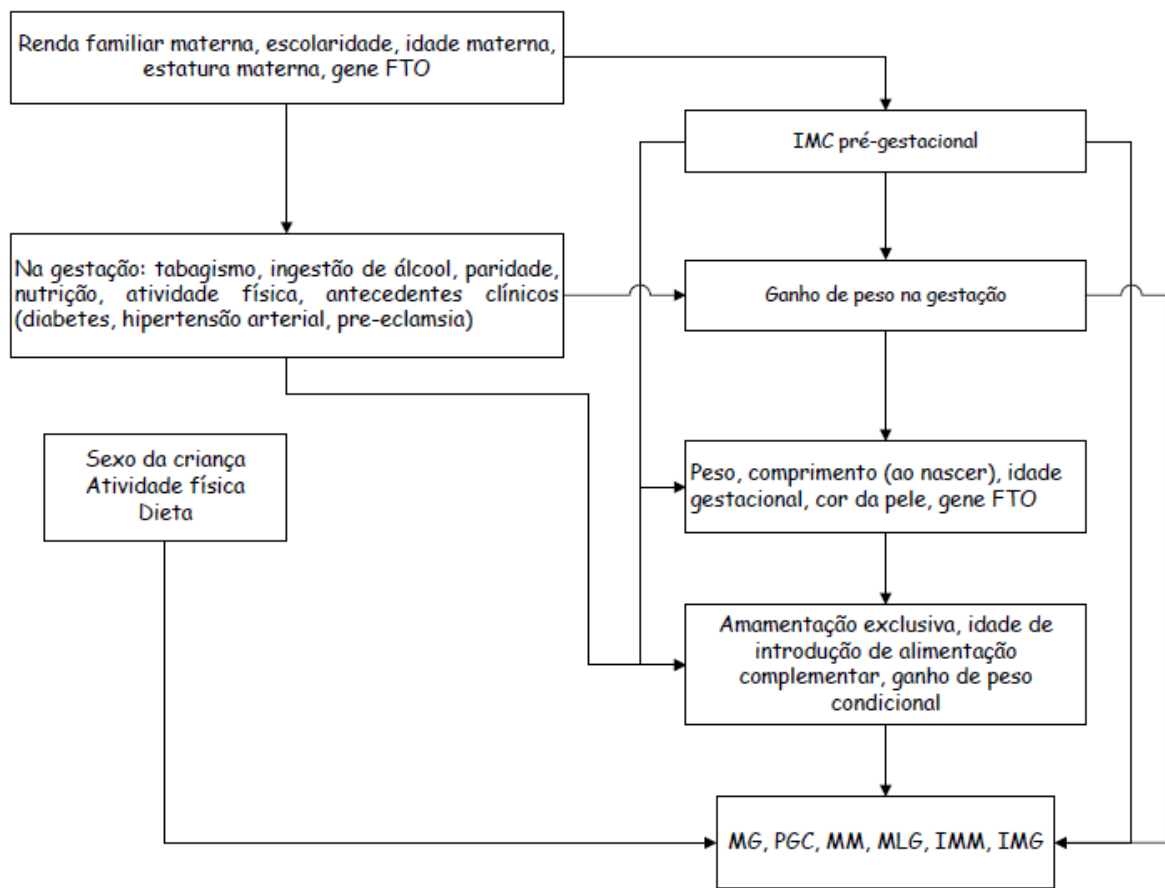
Em relação á composição corporal, as crianças que tem um crescimento acelerado obteriam maior MG. A relação entre o ganho de peso sobre a MG segundo a idade é paulatino, de pequena magnitude ao nascer ate os maior aos dois anos de idade e posterior a os quatro anos de idade o armazenamento de MG é consequente ao ganho de peso. No concernente a MM se observa um crescimento acelerado ate os dois anos e posteriormente uma desaceleração (Kuzawa *et al.*, 2012).

Conclusões: as evidências na literatura sobre os determinantes sociais e contemporâneos da composição corporal nas crianças determinada por métodos de aferição indiretos são ainda escassos e contraditórios. Embora sejam mencionados como variáveis de confusão em sua maioria e utilizados no ajuste da análise multivariada, poucas publicações apresentam o resultado da avaliação com os desfechos na criança. Os poucos dados recopilados diferem no sentido da associação com as diferentes variáveis de composição corporal.

#### **4.5 Modelo teórico e de análise**

Baseados na revisão de literatura, apresentamos o seguinte modelo teórico (Figura 3) utilizado neste estudo, tentando explicar de maneira hierarquizada os possíveis proxis determinantes da composição corporal da criança. As variáveis de cada nível exercem influência sobre os níveis inferiores. Respeitando a temporalidade dos fatos, o modelo apresenta no nível mais distal, as variáveis maternas socioeconômicas (renda familiar, escolaridade), antecedentes clínicos prévios (diabetes, hipertensão arterial sistêmica e pré-eclâmpsia), antropométricas (IMC pré-gestacional e GPG), biológicas (gene FTO) e comportamentais durante a gestação (tabagismo, ingestão de álcool). No nível intermediário encontram-se as variáveis perinatais (peso, comprimento ao nascer, gene FTO, cor da pele e idade gestacional) e em uma cadeia causal separada localiza-se o sexo da criança. No nível seguinte, introduzimos variáveis do primeiro ano de vida da criança (amamentação exclusiva e idade de introdução de alimentação complementar) e, no nível mais proximal de causalidade, introduzimos variáveis contemporâneas da criança (ganho de peso condicional entre 0 e 6-7 anos de idade e atividade física aos 6-7 anos).





**Figura 3:** Modelo teórico do efeito do IMC materno pré-gestacional / Ganho de peso materno gestacional na composição corporal nas crianças. Coorte de nascimentos 2004. Pelotas RS. Brasil.

#### 4.6 Mensuração da composição corporal

A aferição da composição do corpo humano pode ser estudada em cinco níveis diferenciados (Wang *et al.*, 1992):

- a) Nível anatômico, determinado pela combinação de oxigênio, carbono, hidrogênio, nitrogênio, cálcio e fósforo. Para sua avaliação utilizam-se métodos radioisotópicos.

- b) Nível molecular caracterizado por cinco grupos: água, lipídios, proteínas, minerais (ossos) e carboidratos (não estimado). A determinação do isótopo de deutério permite calcular o componente molecular da água corporal total.
- c) Nível celular, estabelecido por três componentes: massa celular total, fluido extracelular (incluindo plasma intracelular) e sólidos extracelulares.
- d) Nível tecidual – sistêmico, representa o tecido muscular esquelético, visceral, adiposo e tecido residual.
- e) No nível do corpo inteiro ou corpo total são consideradas na análise as características morfológicas, com medidas relacionadas a tamanho, forma e proporções do corpo humano.

Outras duas propriedades importantes no estudo da composição corporal são o volume e a densidade corporal (Wang *et al.*, 1992, Ellis, 2000).

## **4.7 Modelos compartimentais**

### **4.7.1 Modelo bicompartimental**

Este modelo é traduzido pela expressão:

$$\text{Massa corporal} = \text{MG} + \text{MLG}$$

MG= Massa gorda

MLG= Massa Livre de Gordura

Grande parte dos métodos que têm servido de suporte conceitual aos métodos de campo foram desenvolvidos e validados através do modelo bicompartimental (Wang *et al.*, 1992, Ellis, 2000). Nas crianças, este modelo possui limitações, devido a alterações dos componentes da MLG e sua densidade durante o crescimento e maturação. A MLG tem alterações na densidade devido ao decréscimo de água

corporal e ao incremento do conteúdo mineral ósseo. Neste modelo destacam-se as técnicas densitométricas para calcular a densidade corporal, a hidrometria, para estimar a água corporal total e a diluição dos isótopos (Wells & Fewtrell, 2006).

#### **4.7.2 Modelos multicompartimentais**

Os modelos multicompartimentais avaliam as diferentes frações de massa corporal. Pode-se apresentar uma subdivisão e sistematização em três, quatro, cinco ou mais compartimentos (Ellis, 2000).

#### **4.7.3 Modelo tricompartmental**

Este modelo subdivide a MLG em água corporal total (TBW) e em massa residual (FFDM), que inclui proteínas, glicogênio, mineral ósseo e tecido mineral, através da expressão:

$$\text{Massa corporal} = \text{MG} + \text{TBW} + \text{FFDM}$$

A técnica de medição de composição corporal pelo DXA permite esta estimativa (Ellis, 2001).

#### **4.7.4 Modelo tetracompartimental**

Este modelo permite uma subdivisão da massa residual e avalia o conteúdo mineral ósseo (BM Bone Mass) separadamente. Os quatro compartimentos são explicados pela expressão:

$$\text{Massa corporal} = \text{MG} + \text{TBW} + \text{BM} + \text{FFDM}$$

Massa residual inclui proteína e glicogênio. O conteúdo mineral pode ser determinado pelo DXA ou ativação de nêutrons e a água corporal total, pela hidrometria por diluição de isótopos. Este modelo é referência na avaliação da

composição corporal, por se aproximar à estimativa do PGC de forma mais exato (Ellis, 2000).

#### **4.8 Métodos indiretos de avaliação da composição corporal**

Os métodos indiretos de avaliação da composição corporal são: pesagem hidrostática, hidrometria, pletismografia e absorptometria radiológica de dupla energia (DXA). Estes métodos laboratoriais oferecem estimativas mais precisas sobre a MG e a MLG e tornam-se a melhor opção para análise da composição corporal (Duren *et al.*, 2008).

##### **4.8.1 Absortometria radiológica de dupla energia (DXA)**

O DXA é uma técnica de “escaneamento” que mede diferentes atenuações de dois raios X que passam pelo corpo. Os raios X são emitidos por uma fonte que passa por baixo do indivíduo, o qual permanece em posição supina sobre uma mesa. Após passar pelo indivíduo, os raios X atenuados são medidos por um detector discriminante de energia. O DXA faz análises transversas do corpo, em intervalos de 1 cm, da cabeça aos pés. Esta é uma técnica não invasiva considerada segura e que pode medir três componentes corporais: MG, MLG e MO (Kim *et al.*, 2006).

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo geral**

Para o presente projeto se propõe o seguintes objetivos gerais:

Avaliar as associações entre o IMC materno pré-gestacional, GPG, altura materna e a composição corporal (MG, MM, PGC) nas crianças da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004, aos 6-7 anos de idade.

Avaliar as associações entre o IMC materno pré-gestacional, GPG e altura materna e a duração da amamentação nas crianças da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004, aos dois anos de idade.

## **5.2 Objetivos específicos**

Os desfechos estabelecidos à continuação se referem às medidas de composição corporal obtidas em crianças de 6-7 anos de idade, no quinto acompanhamento da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004, propondo-se os seguintes objetivos específicos:

- Realizar uma revisão sistemática na literatura com o objetivo de analisar as evidências na literatura dos efeitos do IMC materno pré-gestacional e GPG sobre a composição corporal em crianças determinada por métodos indiretos.
- Descrever os padrões de IMC materno pré-gestacional e GPG, segundo estratificações padronizadas e recomendações da Academia Americana (IOM, 2009).
- Determinar a associação do IMC materno pré-gestacional e GPG, de forma independente, com MG, MM, PGC em crianças com 6-7 anos de idade.
- Realizar a análise separadamente segundo sexo das crianças.
- Determinar a associação entre aleitamento materno e IMC materno pré-gestacional estratificada por sexo.
- Estabelecer a associação entre aleitamento materno e GPG, baseado nas estratificações padronizadas recomendadas pela Academia Americana (IOM, 2009), diferenciada por sexo.

- Avaliar o comportamento destas associações segundo as variáveis socioeconômicas e comportamentais maternas durante a gestação e contemporâneas das crianças.

## **6. HIPÓTESES**

- Existe uma maior porcentagem de mães com IMC materno pré-gestacional  $> 25 \text{ kg/m}^2$  do que com um IMC pré-gestacional  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ .
- A distribuição de gestantes com GPG adequado é menor em comparação com as com GPG excessivo, em todas as categorias de IMC materno pré-gestacional.
- A MG, MM, IMG, IMM e PGC aos 6-7 anos de idade estão positivamente associadas ao IMC materno pré-gestacional, independentemente do sexo da criança.
- A MG, MM, IMM, IMG e PGC aos 6-7 anos de idade estão positivamente associadas ao GPG, independentemente do sexo da criança.
- A MG, MM, IMM, IMG e PGC aos 6-7 anos de idade estão positivamente associadas à altura materna, independentemente do sexo da criança.
- Após controlar para variáveis socioeconômicas e comportamentais maternas durante a gestação e variáveis contemporâneas das crianças, o efeito direto do IMC materno pré-gestacional observado na análise bruta sobre a MG, MM, IMM, IMG, e PGC sofrerá diminuição, mas permanecerá estatisticamente significativo.
- Após ajuste para variáveis socioeconômicas e comportamentais maternas durante a gestação e contemporâneas das crianças, a relação positiva entre o

GPG e a MG, MM, IMM, IMG e PGC das crianças diminuirá em magnitude e perderá a significância estatística.

- Após ajuste para variáveis socioeconômicas e comportamentais maternas durante a gestação e contemporâneas das crianças, a relação positiva entre a altura materna e a MG, MM, IMM, IMG e PGC das crianças diminuirá em magnitude e perderá a significância estatística.
- A duração da amamentação está positivamente associada ao IMC materno pré-gestacional, independentemente do sexo da criança.
- A duração da amamentação está positivamente associada ao GPG, independentemente do sexo da criança.
- A duração da amamentação está positivamente associada à altura materna, independentemente do sexo da criança.
- Após controlar as variáveis socioeconômicas e comportamentais maternas durante a gestação, variáveis ao nascer e contemporâneas das crianças aos dois anos, o efeito direto do IMC materno pré-gestacional e altura materna, observados na análise bruta sobre a duração da amamentação, sofrerão diminuição, mas permanecerão estatisticamente significativos; para o GPG, esse efeito perderá a significância estatística.

## **7. METODOLOGIA**

### **7.1 Delineamento**

Trata-se de um estudo de coorte de nascimentos, prospectivo. No ano de 2004, no período compreendido entre 01 de janeiro e 31 de dezembro, 4263 mães residentes na zona urbana da cidade de Pelotas e Jardim América (bairro contíguo a

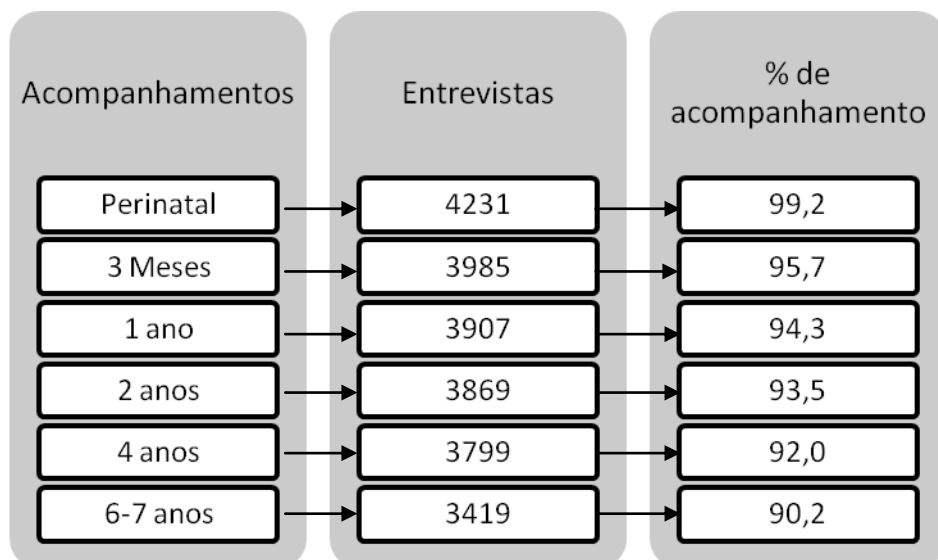
Pelotas, mas pertencente ao município de Capão de Leão), tiveram parto hospitalar e foram visitadas imediatamente após o parto por um integrante da equipe de pesquisa. Um total de 4231 mães aceitaram participar do estudo e seus recém-nascidos passaram a compor a Coorte de Nascimentos de Pelotas do ano 2004 (Barros *et al.*, 2006, Santos *et al.*, 2011).

Num formulário próprio, na visita hospitalar, foi registrado o nome completo da mãe, data e hora do nascimento, o sexo do recém-nascido, número da declaração de nascimento e local de residência da mãe. (Barros *et al.*, 2006) A partir dos registros dos nascimentos aplicou-se, dentro das primeiras 24 horas após o parto, um questionário a cada mãe e avaliou-se o recém-nascido (Barros *et al.*, 2006).

Os tópicos incluídos no questionário foram família (composição da família, renda familiar, classificação econômica e tabagismo dos membros), mãe (emprego, escolaridade, idade, estado marital, cor da pele, história reprodutiva e uso de medicamentos), gestação (tipo de parto, cuidado pré-natal, peso, altura, tabagismo, álcool, consumo de cafeína e chimarrão, morbidade gestacional e prévia e atividade física), criança (sexo; idade gestacional; peso e comprimento; circunferência abdominal e torácica; e perímetro cefálico) (Barros *et al.*, 2006).

Acompanhamentos domiciliares a todas as 4231 crianças da coorte foram feitos aos 3, 12, 24 e 48 meses. O quinto acompanhamento, aos 72-84 meses de vida, foi realizado na Central de Medidas das Coortes (Clínica), no período de outubro de 2010 a 06 de agosto de 2011. O percentual de crianças localizadas e avaliadas em cada acompanhamento encontra-se na Figura 3.





**Figura 3:** Descrição dos acompanhamentos realizados na Coorte de Nascimentos de Pelotas 2004, RS. Brasil.

## 7.2 População em estudo

Todos os indivíduos nascidos por parto hospitalar no ano de 2004, de mães residentes na zona urbana da cidade de Pelotas e no Jardim América, RS – Brasil, acompanhadas nos anos de 2010 e 2011.

A população alvo do estudo são crianças de 6-7 anos de idade nascidas na cidade de Pelotas e em outras cidades com características demográficas, geográficas e socioeconômicas similares.

### 7.2.1 Critérios de inclusão

Todos os indivíduos da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004 rastreados e localizados no acompanhamento de 2010-11.

### 7.2.2 Critérios de exclusão

Filhos de mães com antecedente de diabetes ou com diabetes gestacional no estudo perinatal e crianças com alterações congênitas, que modifiquem o PGC (como Síndrome de Down) serão excluídas.

### 7.3 Cálculo do poder da amostra

Na Tabela 1, as menores diferenças a detectar-se para a MM, segundo categoria de IMC materno pré-gestacional considerando o grupo com IMC < 18 kg/m<sup>2</sup> como referência, estarão entre 0,69 e 1,85 kg; para a MG, entre 1,41 e 3,97 kg; e, para PGC, entre 4,41 e 11,65%. Com o IMC materno dicotomizado, as mínimas diferenças detectáveis serão menores de 39,4% do desvio padrão dos desfechos e o poder estatístico de 100%. Nos três desfechos, para o IMC materno pré-gestacional categorizado em quatro grupos, as mínimas diferenças detectáveis serão maiores de 50% nos grupos com IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> em relação ao grupo de referência (< 18,5 kg/m<sup>2</sup>) e os valores de poder estatístico oscilarão entre 99 e 100%.

Na Tabela 2, segundo o GPG dicotomizado a partir da média (GPG < 12,42 kg P<sub>50</sub> como grupo referência) as diferenças mínimas detectáveis serão em MM 0,48 kg; em MG 0,79 kg; e em PGC 2,61%. A mínima diferença detectável em MM, MG, PGC será menor que 21% do desvio padrão dos desfechos e o poder estatístico, serão de 99 a 100%. Na categorização do GPG em quartis (1º quartil – menor como grupo referência), as diferenças mínimas detectáveis estarão entre 0,01 e 0,67 kg; em MG, entre 0,06 e 1,11 kg; e, em PGC, entre 0,62 e 3,82%. As mínimas diferenças detectáveis serão menores de 31% e, com exceção do grupo do 2º quartil, o poder estatístico será maior que 77%.

**Tabela 1. Cálculo do poder estatístico e das mínimas diferenças detectáveis na população da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004 nas variáveis de composição corporal das crianças aos 6-7 anos de idade, segundo o IMC materno pré-gestacional.**

IMC materno	Mínimas diferenças detectáveis, relação entre diferença mínima detectável e poder estatístico			
	N	Massa Magra ( DP = 2,47)	Massa Gorda (DP= 4,02)	% de gordura corporal (DP=12,61)
<b>2 categorias</b>				
< 25	1648	0,69	1,58	4,41
≥ 25	<b>717</b>	(27,93%) † Poder= 100%	(39,30%) † Poder= 100%	(34,97%) † Poder=100%
<b>4 categorias</b>				
<18.5	162	-	-	-
18.5 a 24,9	1486	1,03* (41,70%) † Poder = 99%	1.41 (35,07%) † Poder =100%	4,60* (36,47%) † Poder=99%
25 a 29,9	494	1,52* (61,53%) † Poder= 100%	2.35 (58,45%) † Poder =100%	7,18 (56,93%) † Poder=100%
≥ 30	223	1,85* (74,89%) † Poder= 100%	3.97 (98,75%) † Poder =100%	11,65 (92,38%) † Poder=100%

PD: Desvio padrão; \*p <0,05 teste de Bonferroni; † relação entre a diferença mínima detectável e o desvio padrão da variável de composição corporal.

**Tabela 2. Cálculo do poder estatístico e das mínimas diferenças detectáveis na população da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004 nas variáveis de composição corporal das crianças aos 6-7 anos, segundo o ganho de peso materno durante a gestação (GPG).**

Ganho de peso materno	Mínimas diferenças detectáveis, relação entre diferença mínima detectável e poder estatístico			
	N	Massa Magra ( DP = 2,47)	Massa Gorda (DP= 4,02)	% de gordura corporal (DP=12,61)
<b>Pela media</b>				
< 12,42	1687	0.48*	0.79*	2.61*
≥ 12,42	1524	(19,43%)	(19,65%)	(20,69%)
		Poder = 99%	Poder = 99%	Poder=100%
<b>Por quartis</b>				
1º quartil (menor)	923	-	-	-
2º quartil	764	0.01 (0,40%)‡	0.06 (1,49%)‡	0.62 (4,91%)‡
		Poder = 5%	Poder = 6%	Poder = 17%
3º quartil	787	0.32* (12,95%)‡	0.53* (13,18%)‡	2.03* (16,09%)‡
		Poder = 77%	Poder = 80%	Poder = 91%
4º quartil (maior)	737	0.67* (27,12%) ‡	1.11* (27,61) ‡	3.82* (30,29%)‡
		Poder = 99%	Poder = 99%	Poder=100%

PD: Desvio padrão; \*p <0,05 teste de Bonferroni; ‡ relação entre a diferença mínima detectável e o desvio padrão da variável de composição corporal; § categorias de GPG segundo grupos de IMC materno pré-gestacional.

## 7.4 Instrumentos

Para o presente projeto, todas as informações necessárias foram coletadas através de questionários padronizados aplicados nas diferentes visitas da coorte de 2004. Os instrumentos completos podem ser consultados no endereço eletrônico [www.epidemiolo-ufpel.org.br](http://www.epidemiolo-ufpel.org.br).

Na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004 as informações em relação ao peso materno (peso antes e ao final da gestação) foram transcritas da carteira da gestante ou, quando esta não estava disponível, eram autorreferidas pela mãe. Para

o peso final foi considerado o último registro na carteira. A altura materna foi medida no domicílio, durante o acompanhamento dos três meses de idade, (Santos *et al.*, 2008) e na Central de Medidas das Coortes, no acompanhamento de 6-7 anos. No domicílio, empregou-se o antropômetro modelo portátil Alturaexata<sup>®</sup> com capacidade máxima de 2,13 m e precisão de 1 mm. Na Central de Medidas, a altura materna foi aferida com o modelo portátil Harpenden<sup>®</sup> com altura máxima de 2,06 m e precisão de 1 mm.

As aferições da composição corporal das crianças foram realizadas entre o período de agosto dos 2010 a agosto dos 2011, através de técnicas indiretas.

### **7.5 Definição das variáveis dependentes**

O quinto acompanhamento da Coorte de 2004 empregou varias técnicas, indiretas e duplamente indiretas, para avaliação da composição corporal das crianças. Entre as técnicas indiretas, foram utilizados o DXA, Body Pod, e a Bioimpedancia elétrica; e, entre as duplamente indiretas, peso, altura, dobras cutâneas e numeras circunferências obtidas por Photonic Scanner.

#### **7.5.1 Variáveis dependentes para o primeiro artigo:**

- MG - Massa gorda (kg)

Por DXA

$MG_{DXA}$  = Valor de MG proporcionado pela DXA

- MLG - Massa livre de gordura (kg)

Por DXA,

$MLG_{DXA}$  = Valor de MLG proporcionado pela DXA

- Porcentual de gordura corporal (PGC):

Por DXA

$$PGC_{DXA} = 100 \times MG_{DXA}/MC_{PL}$$

$MG_{DXA}$  = Valor de Massa gorda proporcionado pela DXA.

$MC_{PL}$  = Massa corporal (peso kg), determinado pela balança acoplada ao pletismógrafo.

- Índice de massa magra (IMM): ajustada para a altura da criança através de uma análise de regressão log-log

$$MM_{DXA} \text{ (kg)/altura (m)}^n$$

- Índice de massa gorda (IMG): ajustada para a altura da criança através de uma análise de regressão log-log

$$MG_{DXA} \text{ (kg)/altura (m)}^n .$$

### 7.5.2 Variáveis dependentes para o segundo artigo:

- Duração da amamentação: determinada aos três, doze e vinte e quatro meses de vida da criança.

### 7.6 Definição das variáveis independentes

Foram consideradas as seguintes variáveis maternas coletadas na entrevista perinatal da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004.

- **IMC materno pré-gestacional ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ):** determinado por meio do peso no início da gestação (kg) e altura (m), registrado em valores contínuos.
- **Peso da mãe no início da gestação (kg):** dado auto-referido pela mãe ou anotado a partir da informação da carteira de pré-natal, registrado em valores contínuos em quilogramas.

- **Altura da mãe:** registrado em valores contínuos em centímetros.
- **Ganho de peso na gestação (kg):** determinado pela diferença entre o peso da mãe ao final da gestação e no início da gestação.
- **Peso da mãe ao final da gestação (kg):** dado auto-referido ou anotado a partir da informação da carteira de pré-natal, registrado em valores contínuos em quilogramas.

O peso materno ao início da gestação será diferenciado segundo a idade gestacional da primeira consulta pré-natal. O peso materno ao final da gestação será diferenciado segundo a idade gestacional ao momento do parto.

#### **7.7 Possíveis fatores de confusão**

- **Renda familiar ao nascer:** registrada em valores contínuos.
- **Escolaridade materna:** registrada de maneira categórica.
- **Antecedente de consumo de álcool materno durante a gravidez:** variável dicotômica (Sim/Não).
- **Antecedente de tabagismo materno durante a gravidez:** variável dicotômica (Sim/Não).
- **Antecedente de hipertensão arterial materna durante a gestação:** variável dicotômica (Sim/Não).
- **Antecedente de diabetes antes ou durante a gestação:** variável dicotômica (Sim/Não)
- **Cor da pele da criança:** auto-referido pela mãe (branca, preta, parda/amarela/indígena).

### 7.8 Possíveis fatores mediadores

- **Peso ao nascer:** o peso da criança foi determinado depois do nascimento através de balanças pediátricas digitais calibradas, com escala de 10 gramas (variável contínua).
- **Comprimento ao nascer:** medido com material padronizado (infantômetros ARTHAG), variável contínua.
- **IMC da criança ao nascer:** calculado a partir do peso e do comprimento da criança e expresso em  $\text{kg/m}^2$ .
- **Duração da amamentação:** Determinada aos três, doze e vinte e quatro meses de vida da criança.
- **Ganho de peso condicional:** do peso ao nascer aos três meses; dos três meses a 1 ano de idade; de 1 ano de idade a 2 anos; dos dois anos aos 4 anos; e dos 4 aos 6-7 anos.

### 7.9 Possíveis fatores modificadores do efeito

- **Sexo da criança:** dado coletado ao nascimento.
- **Consumo de gorduras e açúcares aos 6 e 7 anos:** determinado através de questionário de frequência alimentar aplicado no quinto acompanhamento.
- **Atividade física:** valores contínuos expressos em unidades de aceleração ( $g$ ), coletado por acelerômetros aos 6-7 anos.

## 8. LOGÍSTICA DOS ACOMPANHAMENTOS



Consultaram-se as publicações de Santos et al. (2011), Santos et al. (2008) e Barros et al. (2006) para apresentar detalhes da metodologia utilizada na coorte de Pelotas de 2004 durante o estudo perinatal, a visita aos três, 12 e 24 meses de idade.

A Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004 teve seu quinto acompanhamento no período do outubro de 2010 a agosto de 2011. A característica deste acompanhamento, em comparação aos quatro anteriores, foi a prévia organização de uma Central de Medidas (“Clínica”), no prédio do Centro de Pesquisas Epidemiológicas da Universidade Federal de Pelotas. A Clínica foi dotada de estrutura física com espaços determinados para a localização dos aparelhos de diagnóstico de maior complexidade, determinações específicas e laboratoriais e ambientes para as entrevistas gerais e específicas. Esta unidade cumpria com as exigências de infra-estrutura (instalações prediais, especiais e ar condicionado) e de serviços de apoio (informática). Determinaram-se setores funcionais, segundo a necessidade de um fluxo com um movimento dinâmico e programático. A partir da atualização da base de dados cadastrais do quarto acompanhamento, realizou-se o agendamento das crianças.

A Clínica funcionou de segunda a sábado, em dois turnos de 4 horas, atingindo-se uma capacidade máxima de 40 crianças por dia. O contacto telefônico com a mãe ou responsável legal foi realizado para convidar a criança a participar do acompanhamento. Em consequência, estabeleceram-se as visitas das crianças, acompanhadas de suas mães (ou responsável legal), às dependências da unidade, onde, posteriormente a seu registro na recepção, e assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, eram incorporadas ao fluxo da Clínica. Um

crachá (Anexo 1) com identificação da criança e cada passo da visita a ser cumprida permitia controlar os exames e determinações feitas.

O fluxo da Clínica permitia três possibilidades para iniciar a avaliação da criança: entrevistas gerais, testes psicológicos ou exames de composição corporal. Solicitava-se às mães que trocassem as roupas das crianças por uma vestimenta padronizada, fornecida pela equipe do estudo, antes do ingresso ao fluxo da bateria de exames de mensuração da composição corporal. Para a avaliação da composição corporal foram utilizados vários métodos, sendo o DXA o de interesse para o atual projeto.

- **DXA**

Utilizou-se a técnica de Absortometria de raios-X de dupla energia (DXA). O aparelho utilizado foi um modelo Lunar Prodigy – marca GE Healthcare® (Densitômetro Ósseo com Raio-X baseado em enCORE). Não foi utilizado um software pediátrico para o tratamento dos dados.

- **Outras mensurações**

- **Atividade física**

Foi registrada a atividade física através do monitoramento dos movimentos das crianças por 4 a 6 dias, de maneira contínua. Estas medições foram feitas através de um dispositivo denominado acelerômetro, colocado no punho (como um relógio de pulso). O acelerômetro detectava os movimentos, na forma tri axial, sendo estes digitalizados e transferidos a um computador em unidades de aceleração (**g**). No período de agosto a dezembro de 2010, foi utilizado o modelo de acelerômetro GENE<sup>®</sup> (Gravity Estimator of Normal Everyday Activity), com uma variação de  $\pm 6$  **g**.

- Treinamento dos operadores dos aparelhos

Os operadores dos aparelhos numa primeira instância foram os doutorandos integrantes das três coortes de nascimentos de Pelotas, os quais receberam treinamento, em conjunto com os professores do Centro de Pesquisas Epidemiológicas, pelo Dr. Jonathan Wells, professor do Centro de Pesquisa de Nutrição na Infância na cidade de Londres, Inglaterra. Os doutorandos, posteriormente, foram substituídos por operadoras por eles capacitadas e passaram a supervisores do trabalho. Durante o trabalho de campo, as operadoras foram avaliadas periodicamente quanto às técnicas de mensuração e manejo adequado dos aparelhos. Todos os aparelhos de aferição da composição corporal eram calibrados periodicamente.

- Gerenciamento dos dados

Uma equipe de informáticos implementou um sistema de informação para a captação e tratamento dos dados de cada setor funcional na Clínica. Estabeleceram-se interfaces a nível computacional e informático. Cada criança foi dotada de uma identificação em código de barras, que permitia o registro automático por um leitor eletrônico de cada participante do estudo em cada setor funcional. Os dados dos métodos duplamente diretos (peso, altura, bioimpedância) eram registrados pela entrevistadora num dispositivo em formato tablet (PDA), com um formulário eletrônico em concordância com a mensuração a ser efetuada. Diariamente, os PDAs eram sincronizados com o computador e os dados eram armazenados no programa Pendragon Forms®. Posteriormente, os dados eram transferidos para o programa Stata, para análise de consistência.

- DXA

Os dados coletados durante o exame foram armazenados em tabelas do Microsoft Access®. Uma nova tabela contendo os dados do paciente (nquest, nome, idade, etc.) e os resultados de sua composição corporal (densidade óssea, MM e MG) era gerada para cada criança. Foram gerados três bancos de dados utilizando-se o Stat Transfer®: composição corporal, densidade da coluna lombar (L1 a L4) e densidade óssea. Após, foi rodado um script em cada um dos três bancos para renomear, criar rótulos para as variáveis e organizar as observações por criança.

## **9. ANÁLISE DE DADOS**

Serão usadas informações correspondentes ao primeiro e último acompanhamentos da Coorte de 2004. Todas as análises serão feitas no programa STATA 12.0, estratificadas por sexo. Na análise inicial, dependendo das características das variáveis, serão feitos testes de correlação, teste-t, teste de ANOVA e teste de tendência linear. Segundo o modelo conceitual proposto, será realizada regressão linear múltipla bruta e ajustada para os fatores e confusão e mediadores, para cada avaliação.

## **10. ASPECTOS ÉTICOS**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) aprovou o quinto acompanhamento da Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2004 (Ofício nº: 35/10). Antes do começo das entrevistas e aferições, um consentimento informado livre e esclarecido, foi obtido dos pais ou responsáveis legais das crianças. Antes da aplicação de cada mensuração da composição corporal, o procedimento era explicado em linguagem simples às mães e às crianças. Os casos de desistência de algum exame eram aceitos e registrados pelo pessoal da equipe. Este projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFPEL.

## 11. CRONOGRAMA DE TRABALHO

Ano	2011				2012				2013				2014			
Bimestre	1º	2º	3º	4º	1º	2º	3º	4º	1º	2º	3º	4º	1º	2º	3º	4º
Quinto acompanhamento da Coorte de Nascimentos de 2004		X	X	X												
Revisão de literatura			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Elaboração do projeto			X	X	X	X	X									
Defesa de projeto							X									
Redação do artigo de revisão						X	X	X								
Limpeza dos bancos de dados								X	X	X	X					
Análise do banco de dados									X	X	X					
Redação do segundo e terceiro artigo científico e relatórios										X	X	X	X	X	X	X
Defesa de tese																X

## 12. DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS

A divulgação dos resultados do presente estudo será feita em três formas:

- Revistas científicas nacionais e/ou internacionais indexadas serão consideradas para a publicação dos três artigos científicos.
- A tese de conclusão do curso de doutorado em Epidemiologia será apresentada a Universidade Federal de Pelotas.
- Resumos dos principais resultados do estudo serão divulgados na imprensa local.

## 13. FINANCIAMENTO

Este artigo está baseado em dados do estudo “Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004”, conduzido pelo Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas. O estudo de Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004 é apoiado pela Wellcome Trust, UK, através do projeto intitulado Major Awards for Latin America on Health Consequences of Population Change. Fases prévias do estudo foram financiadas pela Organização Mundial da Saúde, Programa Nacional

para Centros de Excelência (PRONEX), pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Ministério da Saúde do Brasil e Pastoral da Criança.

## 14. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahima, R. S., & Flier, J. S. (2000). Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*, 11(8), 327-332.
- Al-Attar, S. A., Pollex, R. L., Ban, M. R., Young, T. K., Bjerregaard, P., Anand, S. S., . et al., (2008). Association between the FTO rs9939609 polymorphism and the metabolic syndrome in a non-Caucasian multi-ethnic sample. *Cardiovasc Diabetol*, 7, 5.
- Armitage, J. A., Poston, L., & Taylor, P. D. (2008). Developmental origins of obesity and the metabolic syndrome: the role of maternal obesity. *Front Horm Res*, 36, 73-84.
- Baird, J., Fisher, D., Lucas, P., Kleijnen, J., Roberts, H., & Law, C. (2005). Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ*, 331(7522), 929.
- Baker, J. L., Michaelsen, K. F., Sorensen, T. I., & Rasmussen, K. M. (2007). High prepregnant body mass index is associated with early termination of full and any breastfeeding in Danish women. *Am J Clin Nutr*, 86(2), 404-411.
- Barker, D. J. (1991). The intrauterine environment and adult cardiovascular disease. *Ciba Found Symp*, 156, 3-10; discussion 10-16.
- Barker, D. J. (1992). The fetal origins of adult hypertension. *J Hypertens Suppl*, 10(7), S39-44.
- Barker, D. J. (2005). The developmental origins of insulin resistance. *Horm Res*, 64 Suppl 3, 2-7.
- Barker, D. J., Hales, C. N., Fall, C. H., Osmond, C., Phipps, K., & Clark, P. M. (1993). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*, 36(1), 62-67.
- Barker, D. J., Osmond, C., & Law, C. M. (1989). The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health*, 43(3), 237-240.
- Barker, D. J., Winter, P. D., Osmond, C., Margetts, B., & Simmonds, S. J. (1989). Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*, 2(8663), 577-580.

- Barros, A. J., da Silva dos Santos, I., Victora, C. G., Albernaz, E. P., Domingues, M. R., Timm, I. K., . et al., (2006). The 2004 Pelotas birth cohort: methods and description. *Rev Saude Publica*, 40(3), 402-413.
- Berkowitz, R. I., Stallings, V. A., Maislin, G., & Stunkard, A. J. (2005). Growth of children at high risk of obesity during the first 6 y of life: implications for prevention. *Am J Clin Nutr*, 81(1), 140-146.
- Bhattacharya, S., Campbell, D. M., Liston, W. A., & Bhattacharya, S. (2007). Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health*, 7, 168.
- Blair, N. J., Thompson, J. M., Black, P. N., Becroft, D. M., Clark, P. M., Han, D. Y., . et al., (2007). Risk factors for obesity in 7-year-old European children: the Auckland Birthweight Collaborative Study. *Arch Dis Child*, 92(10), 866-871.
- Boney, C. M., Verma, A., Tucker, R., & Vohr, B. R. (2005). Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*, 115(3), e290-296.
- Burdette, H. L., Whitaker, R. C., Hall, W. C., & Daniels, S. R. (2006). Maternal infant-feeding style and children's adiposity at 5 years of age. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 160(5), 513-520.
- Caballero, B. (2007). The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev*, 29, 1-5.
- Camp, H. S., Ren, D., & Leff, T. (2002). Adipogenesis and fat-cell function in obesity and diabetes. *Trends Mol Med*, 8(9), 442-447.
- Casas, A A.; Martínez, G. R.; Villagrasa, M. P. S. . (2011). Nutritional characteristics of newborns of overweight and obese mothers. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain)*, 75(3), 175-181.
- Catalano, P. M., Presley, L., Minium, J., & Hauguel-de Mouzon, S. (2009). Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes Care*, 32(6), 1076-1080.
- Crozier, S. R., Inskip, H. M., Godfrey, K. M., Cooper, C., Harvey, N. C., Cole, Z. A., . et al., (2010). Weight gain in pregnancy and childhood body composition: findings from the Southampton Women's Survey. *Am J Clin Nutr*, 91(6), 1745-1751.



- Dubos, R., Savage, D., & Schaedler, R. (2005). Biological Freudianism: lasting effects of early environmental influences. 1966. *Int J Epidemiol*, 34(1), 5-12.
- Duren, D. L., Sherwood, R. J., Czerwinski, S. A., Lee, M., Choh, A. C., Siervogel, R. M., & Cameron Chumlea, W. (2008). Body composition methods: comparisons and interpretation. *J Diabetes Sci Technol*, 2(6), 1139-1146.
- Dyer, J. S., & Rosenfeld, C. R. (2011). Metabolic imprinting by prenatal, perinatal, and postnatal overnutrition: a review. *Semin Reprod Med*, 29(3), 266-276.
- Ebbeling, C. B., Pawlak, D. B., & Ludwig, D. S. (2002). Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet*, 360(9331), 473-482.
- Ehrenberg, H. M., Dierker, L., Milluzzi, C., & Mercer, B. M. (2002). Prevalence of maternal obesity in an urban center. *Am J Obstet Gynecol*, 187(5), 1189-1193.
- Ehrenberg, H. M., Mercer, B. M., & Catalano, P. M. (2004). The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*, 191(3), 964-968.
- Eide, M. G., Oyen, N., Skjaerven, R., Nilsen, S. T., Bjerkedal, T., & Tell, G. S. (2005). Size at birth and gestational age as predictors of adult height and weight. *Epidemiology*, 16(2), 175-181.
- Ekelund, U., Ong, K., Linne, Y., Neovius, M., Brage, S., Dunger, D. B., . et al., (2006). Upward weight percentile crossing in infancy and early childhood independently predicts fat mass in young adults: the Stockholm Weight Development Study (SWEDES). *Am J Clin Nutr*, 83(2), 324-330.
- Ellis, K. J. (2000). Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev*, 80(2), 649-680.
- Ellis, K. J. (2001). Selected body composition methods can be used in field studies. *J Nutr*, 131(5), 1589S-1595S.
- Falkner, B., Gidding, S. S., Ramirez-Garnica, G., Wiltrout, S. A., West, D., & Rappaport, E. B. (2006). The relationship of body mass index and blood pressure in primary care pediatric patients. *J Pediatr*, 148(2), 195-200.
- Fernandes, T. A., Werneck, G. L., & Hasselmann, M. H. (2012). Prepregnancy weight, weight gain during pregnancy, and exclusive breastfeeding in the first month of Life in Rio de Janeiro, Brazil. *J Hum Lact*, 28(1), 55-61.

- Fida, N. G., Enquobahrie, D. A., Gelaye, B., Qiu, C., & Williams, M. A. (2011). Associations of asthma with body mass index and adult weight change among reproductive age women. *J Asthma*, *48*(7), 701-706.
- Flegal, K. M., Carroll, M. D., Ogden, C. L., & Johnson, C. L. (2002). Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA*, *288*(14), 1723-1727.
- Fomon, S. J., Haschke, F., Ziegler, E. E., & Nelson, S. E. (1982). Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr*, *35*(5 Suppl), 1169-1175.
- Fonseca-Alaniz, M. H., Takada, J., Alonso-Vale, M. I., & Lima, F. B. (2006). [The adipose tissue as a regulatory center of the metabolism]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, *50*(2), 216-229.
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., . . . McCarthy, M. I. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, *316*(5826), 889-894.
- Fruhbeck, G., Gomez-Ambrosi, J., Muruzabal, F. J., & Burrell, M. A. (2001). The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, *280*(6), E827-847.
- Gale, C. R., Javaid, M. K., Robinson, S. M., Law, C. M., Godfrey, K. M., & Cooper, C. (2007). Maternal size in pregnancy and body composition in children. *J Clin Endocrinol Metab*, *92*(10), 3904-3911.
- Gillies, P. J. (2003). Nutrigenomics: the Rubicon of molecular nutrition. *J Am Diet Assoc*, *103*(12 Suppl 2), S50-55.
- Grattan, D. R. (2008). Fetal programming from maternal obesity: eating too much for two? *Endocrinology*, *149*(11), 5345-5347.
- Group, Hapo Study Cooperative Research. (2010). Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. *BJOG*, *117*(5), 575-584.

- Guelinckx, I., Devlieger, R., Bogaerts, A., Pauwels, S., & Vansant, G. (2012). The effect of pre-pregnancy BMI on intention, initiation and duration of breastfeeding. *Public Health Nutr*, *15*(5), 840-848.
- Hales, C. N., Barker, D. J., Clark, P. M., Cox, L. J., Fall, C., Osmond, C., & Winter, P. D. (1991). Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*, *303*(6809), 1019-1022.
- Harvey, N. C., Poole, J. R., Javaid, M. K., Dennison, E. M., Robinson, S., Inskip, H. M., . . . Group, S. W. S. Study. (2007). Parental determinants of neonatal body composition. *J Clin Endocrinol Metab*, *92*(2), 523-526.
- Heerwagen, M. J., Miller, M. R., Barbour, L. A., & Friedman, J. E. (2010). Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *299*(3), R711-722.
- Hilson, J. A., Rasmussen, K. M., & Kjolhede, C. L. (2004). High prepregnant body mass index is associated with poor lactation outcomes among white, rural women independent of psychosocial and demographic correlates. *J Hum Lact*, *20*(1), 18-29.
- Hinkle, S. N., Sharma, A. J., Swan, D. W., Schieve, L. A., Ramakrishnan, U., & Stein, A. D. (2012). Excess gestational weight gain is associated with child adiposity among mothers with normal and overweight prepregnancy weight status. *J Nutr*, *142*(10), 1851-1858.
- Hotta, K., Nakata, Y., Matsuo, T., Kamohara, S., Kotani, K., Komatsu, R., . et al., (2008). Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese. *J Hum Genet*, *53*(6), 546-553.
- Hotu, S., Carter, B., Watson, P. D., Cutfield, W. S., & Cundy, T. (2004). Increasing prevalence of type 2 diabetes in adolescents. *J Paediatr Child Health*, *40*(4), 201-204.
- Hull, H. R., Dinger, M. K., Knehans, A. W., Thompson, D. M., & Fields, D. A. (2008). Impact of maternal body mass index on neonate birthweight and body composition. *Am J Obstet Gynecol*, *198*(4), 416 e411-416.
- Hull, H. R., Thornton, J. C., Ji, Y., Paley, C., Rosenn, B., Mathews, P., . et al., (2011). Higher infant body fat with excessive gestational weight gain in overweight women. *Am J Obstet Gynecol*, *205*(3), 211 e211-217.

- IOM, Institute of Medicine of the National of Academies. (2009). In K. M. Rasmussen & A. L. Yaktine (Eds.), *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington (DC).
- Jacobson, K. C., & Rowe, D. C. (1998). Genetic and shared environmental influences on adolescent BMI: interactions with race and sex. *Behav Genet*, 28(4), 265-278.
- Jensen, D. M., Damm, P., Sorensen, B., Molsted-Pedersen, L., Westergaard, J. G., Ovesen, P., & Beck-Nielsen, H. (2003). Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in 2459 glucose-tolerant Danish women. *Am J Obstet Gynecol*, 189(1), 239-244.
- Kain, J., Corvalan, C., Lera, L., Galvan, M., & Uauy, R. (2009). Accelerated growth in early life and obesity in preschool Chilean children. *Obesity (Silver Spring)*, 17(8), 1603-1608.
- Kermack, W. O., McKendrick, A. G., & McKinlay, P. L. (2001). Death-rates in Great Britain and Sweden. Some general regularities and their significance. *Int J Epidemiol*, 30(4), 678-683.
- Kershaw, E. E., & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(6), 2548-2556.
- Kim, J., Shen, W., Gallagher, D., Jones, A., Jr., Wang, Z., Wang, J., . et al., (2006). Total-body skeletal muscle mass: estimation by dual-energy X-ray absorptiometry in children and adolescents. *Am J Clin Nutr*, 84(5), 1014-1020.
- Kivimaki, M., Lawlor, D. A., Smith, G. D., Elovainio, M., Jokela, M., Keltikangas-Jarvinen, L., . et al., (2007). Substantial intergenerational increases in body mass index are not explained by the fetal overnutrition hypothesis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Am J Clin Nutr*, 86(5), 1509-1514.
- Koupil, I., & Toivanen, P. (2008). Social and early-life determinants of overweight and obesity in 18-year-old Swedish men. *Int J Obes (Lond)*, 32(1), 73-81.
- Kuzawa, C. W., Hallal, P. C., Adair, L., Bhargava, S. K., Fall, C. H., Lee, N., . et al., (2012). Birth weight, postnatal weight gain, and adult body composition in five low and middle income countries. *Am J Hum Biol*, 24(1), 5-13.
- Laitinen, J., Power, C., & Jarvelin, M. R. (2001). Family social class, maternal body mass index, childhood body mass index, and age at menarche as predictors of adult obesity. *Am J Clin Nutr*, 74(3), 287-294.

- Lake, J. K., Power, C., & Cole, T. J. (1997). Child to adult body mass index in the 1958 British birth cohort: associations with parental obesity. *Arch Dis Child*, 77(5), 376-381.
- Lawlor, D. A., & Chaturvedi, N. (2006). Treatment and prevention of obesity--are there critical periods for intervention? *Int J Epidemiol*, 35(1), 3-9.
- Lawlor, D. A., Smith, G. D., O'Callaghan, M., Alati, R., Mamun, A. A., Williams, G. M., & Najman, J. M. (2007). Epidemiologic evidence for the fetal overnutrition hypothesis: findings from the mater-university study of pregnancy and its outcomes. *Am J Epidemiol*, 165(4), 418-424.
- Lawlor, D. A., Timpson, N. J., Harbord, R. M., Leary, S., Ness, A., McCarthy, M. I., . et al., (2008). Exploring the developmental overnutrition hypothesis using parental-offspring associations and FTO as an instrumental variable. *PLoS Med*, 5(3), e33.
- Leary, S. D., Smith, G. D., Rogers, I. S., Reilly, J. J., Wells, J. C., & Ness, A. R. (2006). Smoking during pregnancy and offspring fat and lean mass in childhood. *Obesity (Silver Spring)*, 14(12), 2284-2293.
- Lee, M., & Aronne, L. J. (2007). Weight management for type 2 diabetes mellitus: global cardiovascular risk reduction. *Am J Cardiol*, 99(4A), 68B-79B.
- Levine, S. (1967). Maternal and environmental influences on the adrenocortical response to stress in weanling rats. *Science*, 156(3772), 258-260.
- Li, C., Kaur, H., Choi, W. S., Huang, T. T., Lee, R. E., & Ahluwalia, J. S. (2005). Additive interactions of maternal prepregnancy BMI and breast-feeding on childhood overweight. *Obes Res*, 13(2), 362-371.
- Lobstein, T., Baur, L., Uauy, R., & TaskForce, Iaso International Obesity. (2004). Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev*, 5 Suppl 1, 4-104.
- Lu, G. C., Rouse, D. J., DuBard, M., Cliver, S., Kimberlin, D., & Hauth, J. C. (2001). The effect of the increasing prevalence of maternal obesity on perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*, 185(4), 845-849.
- Manios, Y., Grammatikaki, E., Kondaki, K., Ioannou, E., Anastasiadou, A., & Birbilis, M. (2009). The effect of maternal obesity on initiation and duration of breast-feeding in Greece: the GENESIS study. *Public Health Nutr*, 12(4), 517-524.

- McMillen, I. C., Edwards, L. J., Duffield, J., & Muhlhausler, B. S. (2006). Regulation of leptin synthesis and secretion before birth: implications for the early programming of adult obesity. *Reproduction*, *131*(3), 415-427. doi: 10.1530/rep.1.00303
- Mehta, U. J., Siega-Riz, A. M., Herring, A. H., Adair, L. S., & Bentley, M. E. (2011). Maternal obesity, psychological factors, and breastfeeding initiation. *Breastfeed Med*, *6*(6), 369-376.
- Mehta, U. J., Siega-Riz, A. M., Herring, A. H., Adair, L. S., & Bentley, M. E. (2012). Pregravid body mass index, psychological factors during pregnancy and breastfeeding duration: is there a link? *Matern Child Nutr*, *8*(4), 423-433.
- Mesman, I., Roseboom, T. J., Bonse, G. J., Gemke, R. J., van der Wal, M. F., & Vrijkotte, T. G. (2009). Maternal pre-pregnancy body mass index explains infant's weight and BMI at 14 months: results from a multi-ethnic birth cohort study. *Arch Dis Child*, *94*(8), 587-595.
- Mingrone, G., Manco, M., Mora, M. E., Guidone, C., Iaconelli, A., Gniuli, D., . et al., (2008). Influence of maternal obesity on insulin sensitivity and secretion in offspring. *Diabetes Care*, *31*(9), 1872-1876.
- Monteiro, P. O., & Victora, C. G. (2005). Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life--a systematic review. *Obes Rev*, *6*(2), 143-154.
- Neel, J. V. (1999). Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? 1962. *Bull World Health Organ*, *77*(8), 694-703; discussion 692-693.
- Norman, R. J., & Clark, A. M. (1998). Obesity and reproductive disorders: a review. *Reprod Fertil Dev*, *10*(1), 55-63.
- Ogden, C. L., Carroll, M. D., Curtin, L. R., McDowell, M. A., Tabak, C. J., & Flegal, K. M. (2006). Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*, *295*(13), 1549-1555.
- Oken, E., Rifas-Shiman, S. L., Field, A. E., Frazier, A. L., & Gillman, M. W. (2008). Maternal gestational weight gain and offspring weight in adolescence. *Obstet Gynecol*, *112*(5), 999-1006.
- Oken, E., Taveras, E. M., Kleinman, K. P., Rich-Edwards, J. W., & Gillman, M. W. (2007). Gestational weight gain and child adiposity at age 3 years. *Am J Obstet Gynecol*, *196*(4), 322 e321-328.

- Olshansky, S. J., Passaro, D. J., Hershow, R. C., Layden, J., Carnes, B. A., Brody, J., et al. (2005). A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med*, 352(11), 1138-1145.
- Olson, C. M., Strawderman, M. S., & Dennison, B. A. (2009). Maternal weight gain during pregnancy and child weight at age 3 years. *Matern Child Health J*, 13(6), 839-846.
- Pettitt, D. J., Baird, H. R., Aleck, K. A., Bennett, P. H., & Knowler, W. C. (1983). Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med*, 308(5), 242-245.
- Rasmussen, F., & Johansson, M. (1998). The relation of weight, length and ponderal index at birth to body mass index and overweight among 18-year-old males in Sweden. *Eur J Epidemiol*, 14(4), 373-380.
- Ravelli, A. C., van Der Meulen, J. H., Osmond, C., Barker, D. J., & Bleker, O. P. (1999). Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr*, 70(5), 811-816.
- Ravelli, G. P., Stein, Z. A., & Susser, M. W. (1976). Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med*, 295(7), 349-353.
- Reilly, J. J., Armstrong, J., Dorosty, A. R., Emmett, P. M., Ness, A., Rogers, I., . et al., (2005). Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ*, 330(7504), 1357.
- Safer, D. L., Agras, W. S., Bryson, S., & Hammer, L. D. (2001). Early body mass index and other anthropometric relationships between parents and children. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25(10), 1532-1536.
- Salsberry, P. J., & Reagan, P. B. (2005). Dynamics of early childhood overweight. *Pediatrics*, 116(6), 1329-1338.
- Santos, I. S., Barros, A. J., Matijasevich, A., Domingues, M. R., Barros, F. C., & Victora, C. G. (2011). Cohort profile: the 2004 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol*, 40(6), 1461-1468.
- Santos, I. S., Barros, A. J., Matijasevich, A., Tomasi, E., Medeiros, R. S., Domingues, M. R., . . . Victora, C. G. (2008). Mothers and their pregnancies: a comparison of three population-based cohorts in Southern Brazil. *Cad Saude Publica*, 24 Suppl 3, S381-389.

- Schaefer-Graf, U. M., Graf, K., Kulbacka, I., Kjos, S. L., Dudenhausen, J., Vetter, K., & Herrera, E. (2008). Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 31(9), 1858-1863.
- Sekine, M., Yamagami, T., Hamanishi, S., Handa, K., Saito, T., Nanri, S., . et al., (2002). Parental obesity, lifestyle factors and obesity in preschool children: results of the Toyama Birth Cohort study. *J Epidemiol*, 12(1), 33-39.
- Sewell, M. F., Huston-Presley, L., Super, D. M., & Catalano, P. (2006). Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity. *Am J Obstet Gynecol*, 195(4), 1100-1103.
- Shields, B. M., Knight, B. A., Powell, R. J., Hattersley, A. T., & Wright, D. E. (2006). Assessing newborn body composition using principal components analysis: differences in the determinants of fat and skeletal size. *BMC Pediatr*, 6, 24.
- Singhal, A., Wells, J., Cole, T. J., Fewtrell, M., & Lucas, A. (2003). Programming of lean body mass: a link between birth weight, obesity, and cardiovascular disease? *Am J Clin Nutr*, 77(3), 726-730.
- Sorensen, H. T., Sabroe, S., Rothman, K. J., Gillman, M., Fischer, P., & Sorensen, T. I. (1997). Relation between weight and length at birth and body mass index in young adulthood: cohort study. *BMJ*, 315(7116), 1137.
- Sorensen, T. I., Holst, C., & Stunkard, A. J. (1992). Childhood body mass index--genetic and familial environmental influences assessed in a longitudinal adoption study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 16(9), 705-714.
- Steemburgo, T., Azevedo, M. J., & Martinez, J. A. (2009). [Gene-nutrient interaction and its association with obesity and diabetes mellitus]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 53(5), 497-508.
- Strauss, R. S., & Pollack, H. A. (2001). Epidemic increase in childhood overweight, 1986-1998. *JAMA*, 286(22), 2845-2848.
- Stuebe, A. M., Forman, M. R., & Michels, K. B. (2009). Maternal-recalled gestational weight gain, pre-pregnancy body mass index, and obesity in the daughter. *Int J Obes (Lond)*, 33(7), 743-752.
- Stunkard, A. J., Harris, J. R., Pedersen, N. L., & McClearn, G. E. (1990). The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med*, 322(21), 1483-1487.



- Surkan, P. J., Hsieh, C. C., Johansson, A. L., Dickman, P. W., & Cnattingius, S. (2004). Reasons for increasing trends in large for gestational age births. *Obstet Gynecol*, *104*(4), 720-726.
- Teasdale, T. W., Sorensen, T. I., & Stunkard, A. J. (1990). Genetic and early environmental components in sociodemographic influences on adult body fatness. *BMJ*, *300*(6740), 1615-1618.
- Teague, A. L., Gigante, D. P., Assuncao, M. C., Chica, D. A., & Horta, B. L. (2009). Maternal anthropometry is associated with the body mass index and waist:height ratio of offspring at 23 years of age. *J Nutr*, *139*(4), 750-754.
- Timpson, N. J., Emmett, P. M., Frayling, T. M., Rogers, I., Hattersley, A. T., McCarthy, M. I., & Davey Smith, G. (2008). The fat mass- and obesity-associated locus and dietary intake in children. *Am J Clin Nutr*, *88*(4), 971-978.
- Treiman, D. M., Fulker, D. W., & Levine, S. (1970). Interaction of genotype and environment as determinants of corticosteroid response to stress. *Dev Psychobiol*, *3*(2), 131-140.
- Unger, R. H., & Orci, L. (2001). Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders. *FASEB J*, *15*(2), 312-321.
- Victora, C. G., de Onis, M., Hallal, P. C., Blossner, M., & Shrimpton, R. (2010). Worldwide timing of growth faltering: revisiting implications for interventions. *Pediatrics*, *125*(3), e473-480.
- Wang, Z. M., Pierson, R. N., Jr., & Heymsfield, S. B. (1992). The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr*, *56*(1), 19-28.
- Wardle, J., Brodersen, N. H., Cole, T. J., Jarvis, M. J., & Boniface, D. R. (2006). Development of adiposity in adolescence: five year longitudinal study of an ethnically and socioeconomically diverse sample of young people in Britain. *BMJ*, *332*(7550), 1130-1135.
- Wells, J. C., & Fewtrell, M. S. (2006). Measuring body composition. *Arch Dis Child*, *91*(7), 612-617.
- Whitaker, R. C. (2004). Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics*, *114*(1), e29-36.
- Whitaker, R. C., & Dietz, W. H. (1998). Role of the prenatal environment in the development of obesity. *J Pediatr*, *132*(5), 768-776.

- Whitaker, R. C., Wright, J. A., Pepe, M. S., Seidel, K. D., & Dietz, W. H. (1997). Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med*, 337(13), 869-873.
- Yogev, Y., Langer, O., Xenakis, E. M., & Rosenn, B. (2005). The association between glucose challenge test, obesity and pregnancy outcome in 6390 non-diabetic women. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 17(1), 29-34.

## **Modificações ao projeto**

- A análise da relação entre o ganho de peso gestacional e a composição corporal das crianças, temática do terceiro artigo foi unificada ao segundo artigo á sugestão da banca na qualificação do projeto. Em consequência, a temática da associação entre a obesidade materna e o aleitamento na criança foi proposta para o terceiro artigo.
- No segundo artigo, inicialmente foram utilizados os dados da composição corporal das crianças determinados pelo DXA, no entanto foi sugerido pela comissão Wellcome expandir as análise para os dados do BOD POD. Por ultimo foi decido apresentar os análises com informação obtida a traves do BOD POD.
- O terceiro artigo proposto foi “Início, duração e padrão do aleitamento materno segundo o Índice de massa corporal materno pré-gestacional e ganho de peso durante a gestação em crianças da Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2004.” Foi anexado o análise do efeito da amamentação e retenção de peso materno aos 3 e 12 meses depois do parto.

## **2. RELATÓRIO DE TRABALHO DE CAMPO**

### **Coorte de nascimentos 2004**

**RELATORIO DE TRABALHO DE CAMPO**  
**ACOMPANHAMENTO AOS 6 ANOS**



2010/2011

## 1. INTRODUÇÃO

O estudo longitudinal “Coorte de Nascimentos de 2004” é coordenado pelos pesquisadores Dra. Iná S. Santos, Dra. Alicia Matijasevich e Dr. Aluísio J. D. Barros. Desde 2004, foram realizados cinco seguimentos (aos 3, 12, 24, 48 e 72 meses) com todos os participantes. O acompanhamento dos seis anos foi realizado no período de 11 de outubro de 2010 a 06 de agosto de 2011. O Quadro 1 apresenta o número de crianças incluídas em cada acompanhamento. A taxa de acompanhamento em cada visita foi calculada dividindo-se o total obtido pela soma entre o número de entrevistas realizadas e o número de óbitos acumulados no período pelo número de nascidos vivos (4231).

**Quadro 1.** Descrição dos números relativos a cada acompanhamento realizado na Coorte de Nascimentos de 2004. Pelotas-RS.

<b>Acompanhamentos</b>	<b>Perinatal</b>	<b>3 meses</b>	<b>1 ano</b>	<b>2 anos</b>	<b>4 anos</b>	<b>6 anos</b>
Entrevistas realizadas	<b>4231</b>	3985	3907	3869	3799	3722
Óbitos	*	66	82	88	94	95
Recusas (%)	32 (0,8)	26 (0,6)	26 (0,6)	40 (0,9)	51 (1,2)	27 (0,6)
Perdas (%)	*	154 (3,6)	216 (5,1)	234 (5,5)	287 (6,8)	387 (9,1)
Perdas + Recusas (%)	32 (0,8)	180 (4,3)	242 (5,7)	274 (6,5)	338 (8,0)	414 (9,8)
% Acompanhamento	99,2	95,7	94,3	93,5	92,0	90,2

A estruturação do acompanhamento dos seis anos foi iniciada em abril de 2009 com reuniões quinzenais para o planejamento da logística do trabalho de campo e escolha dos instrumentos a serem utilizados. Após o início da coleta de dados, a equipe de coordenação realizou reuniões semanais com a finalidade de discutir o andamento da pesquisa em relação à logística adotada, atualização do número de crianças acompanhadas, agendamentos, encaminhamento de eventuais dúvidas ou problemas sobre os aparelhos de avaliação da composição corporal ou qualquer outro aspecto relacionado à clínica ou campo domiciliar.

A equipe de pesquisa deste acompanhamento foi composta pelos doutorandos, secretária, supervisores de campo, entrevistadoras, psicólogas, operadoras de equipamentos, técnicos em informática, auxiliares de pesquisa e bolsistas de iniciação científica, sob a orientação dos coordenadores do estudo. A

seguir serão descritas as etapas do trabalho de campo que são de interesse da presente tese. A versão completa do Relatório está disponível *online* na página do Centro de Pesquisas.

Acesso: [http://www.epidemiologia-ufpel.org.br/site/content/coorte\\_2004/questionarios.php](http://www.epidemiologia-ufpel.org.br/site/content/coorte_2004/questionarios.php)

## **2. INSTRUMENTOS DE PESQUISA**

### *PDA (Personal Digital Assistants)*

O PDA é um computador de bolso com capacidade para armazenamento e processamento de dados. Com a utilização deste aparelho, houve a substituição dos questionários impressos por uma versão digital. Para a elaboração e armazenamento do questionário no PDA foi utilizado o programa *Pendragon Forms®* 5.1., o qual possibilitou também a sincronização das informações contidas no PDA com o computador.

O processo de transição da versão impressa para a digital implicou em alterações no layout de formatação comumente utilizado na versão impressa, bem como no formato de apresentação de algumas perguntas. No entanto, seu uso tornou o processo de gerenciamento dos dados mais dinâmico, uma vez que foi possível suprimir a posterior digitação dos dados uma vez que as informações foram coletadas diretamente no banco de dados no momento da entrevista.

### QUESTIONÁRIOS

As questões elaboradas para a pesquisa foram agrupadas em blocos e então, aplicadas à mãe ou a criança através do PDA. Prevendo possíveis problemas técnicos com os aparelhos, uma versão impressa de todos os questionários foi preparada. Os questionários utilizados neste acompanhamento estão disponíveis em <http://www.epidemiologia-ufpel.org.br>.

### ESTADIÔMETRO

Para aferição da altura foram utilizados dois modelos de estadiômetro. Na clínica utilizou-se o modelo portátil Harpenden® com altura máxima de 2,06 m e precisão de 1 mm, enquanto no campo domiciliar adotou-se o modelo portátil Altorexata® com capacidade máxima de 2,13 m e precisão de 1 mm. Estes aparelhos permitiram mensurar, além da altura em pé da mãe biológica e da criança, a altura sentada (altura do tronco) da criança. Para a realização desta segunda

medida na clínica, foi construído um assento com 55 cm de altura o qual foi acoplado ao estadiômetro. No campo domiciliar, essa medida foi realizada com o auxílio da própria plataforma do estadiômetro portátil apoiada sobre um móvel plano e firme.

#### BOD POD

O *Bod Pod® Gold Standard – Body Composition Tracking System* é um pletismógrafo, o qual permite calcular o volume corporal através do deslocamento de ar. O valor da densidade corporal é obtido através da relação existente entre a massa corporal e o seu volume (estimado pelo deslocamento de ar numa câmara fechada). A massa corporal (em Kg) é obtida através de uma balança acoplada ao sistema, enquanto que o volume (em L) é mensurado pelo pletismógrafo.

### **3. MANUAL DE INSTRUÇÕES**

#### INSTRUÇÕES

Paralelamente à construção dos questionários, foram elaborados manuais de instruções para auxílio durante a execução do trabalho de campo. Os manuais referentes aos questionários continham instruções e simulações de respostas às possíveis dúvidas específicas de cada uma das questões. Além disso, traziam orientações gerais sobre material básico, rotina de trabalho, apresentação pessoal e postura, entre outras.

### **4. SELEÇÕES E TREINAMENTOS**

#### OPERADORES DOS APARELHOS

Para o manejo dos aparelhos de composição corporal, o professor Dr. Jonathan Wells da Universidade de Londres ministrou um treinamento de três dias para os doutorandos integrantes das três Coortes de Nascimentos de Pelotas e professores envolvidos. Nesse treinamento foi abordada a calibração e manejo dos aparelhos, as medidas obtidas e possíveis soluções em casos de reparos e problemas de uso.

Após este breve treinamento, os doutorandos da Coorte de 2004 foram alocados em duplas responsáveis por cada um dos três aparelhos, desde sua calibração até interpretação dos testes. Essas duplas prepararam turnos de



aprendizado dos aparelhos, onde diversos voluntários do Centro de Pesquisas Epidemiológicas (CPE) passaram por testes antes do início do trabalho de campo. Os doutorandos elaboraram manuais referentes à correta utilização da rotina de trabalho nos aparelhos, que foram empregados durante a coleta de dados e servirão de apoio aos próximos acompanhamentos das coortes de nascimento de Pelotas. Inicialmente, os aparelhos de composição corporal foram manejados por uma operadora contratada e por dois doutorandos em regime de escala. No final de novembro de 2010, uma segunda operadora foi treinada e em fevereiro de 2011 foi recrutada uma terceira pessoa para desenvolver esse trabalho, em substituição aos doutorandos. O processo de treinamento foi realizado pelos próprios doutorandos e teve duração de aproximadamente duas semanas. Cada operadora foi capacitada para manejar os três aparelhos.

#### ENTREVISTADORAS GERAIS

O processo seletivo para a contratação das entrevistadoras foi divulgado por meio de cartazes distribuídos em Faculdades da Universidade Federal de Pelotas (UFPEl) e nos Campus I e II da Universidade Católica de Pelotas (UCPel). Além disso, foram chamadas para participar do treinamento algumas entrevistadoras que já trabalharam em outros estudos no CPE e possuíam boas referências. Os pré-requisitos necessários para a inscrição incluíram: ser do sexo feminino, ter ensino superior completo e disponibilidade de tempo integral. As candidatas interessadas em participar do estudo entregaram na secretaria do programa um currículo resumido juntamente com a ficha de inscrição. A experiência em trabalho de campo e a disponibilidade de 40 horas para participar do treinamento foram os itens avaliados.

Durante o período do acompanhamento foram realizados três treinamentos para entrevistadora geral/antropometrista. O primeiro foi realizado nos meses de agosto e setembro de 2010; o segundo, em dezembro de 2010; e o último, em fevereiro de 2011; quando foram selecionadas seis, sete e sete candidatas, respectivamente, a fim de manter pelo menos cinco entrevistadoras trabalhando efetivamente na clínica e cinco no campo domiciliar. Cabe destacar que o primeiro treinamento teve o objetivo de recrutar entrevistadoras para trabalhar na clínica, enquanto o segundo e terceiro, tiveram como prioridade selecioná-las para trabalhar

no campo domiciliar. Conforme necessário, as candidatas selecionadas no 2º e 3º treinamentos poderiam ser transferidas para a clínica, por ordem de classificação.

Os treinamentos foram coordenados pelos doutorandos e pela secretária do estudo, com objetivo principal de explicar a pesquisa e a logística do trabalho a ser desenvolvido. Inicialmente, foi realizada a apresentação geral do estudo e ressaltada a seriedade e a importância de outros trabalhos já desenvolvidos pelo CPE. Na sequência, as candidatas tiveram o primeiro contato com o PDA e aprenderam algumas noções básicas sobre a utilização do aparelho. Cada etapa da entrevista e respectivo manual de instruções foram apresentados e, ao final de cada turno, as candidatas treinavam a aplicação das questões diretamente no PDA. No penúltimo dia de treinamento foi realizada uma prova teórica sobre a correta aplicação das questões e situações de campo e, posteriormente, ocorreu a prova prática no Ambulatório da Faculdade de Medicina da UFPel. O objetivo desta parte do treinamento foi avaliar o desempenho das candidatas no manuseio do PDA e detectar possíveis erros referentes ao questionário e/ou manual de instruções. Os doutorandos ficaram responsáveis por acompanhar duas ou três candidatas durante a prova prática, não podendo interferir na entrevista.

### ANTROPOMETRIA

Após a realização das provas, as entrevistadoras aprovadas passaram para o treinamento de antropometria. As medidas de interesse neste acompanhamento foram: peso e altura (mãe biológica e criança), altura sentada, circunferências abdominal e braquial, pregas cutâneas tricipital e subescapular e medidas de bioimpedância elétrica (criança).

O processo de treinamento e padronização das antropometristas foi coordenado por um grupo de doutorandos e uma profissional padrão-ouro em medidas de pregas cutâneas. O objetivo do treinamento foi ensinar e uniformizar as técnicas corretas de aferição dessas medidas. Durante o treinamento teórico, as candidatas tiveram o primeiro contato com os instrumentos e receberam instruções sobre a correta tomada de medidas antropométricas. Em seguida, as candidatas foram submetidas a um treinamento prático com voluntários adultos, a fim de treinar as técnicas apresentadas. A partir do segundo dia de treinamento, foi iniciado o processo de padronização das candidatas. Esta avaliação foi realizada em creches

do município de Pelotas, com crianças de idade próxima a faixa etária de interesse. Devido ao reduzido tempo disponibilizado pelas creches, as candidatas foram divididas em dois grupos de trabalho, sendo um em cada turno. O período de cada padronização variou de 1 a 1,5 semanas.

Detalhes sobre o correto posicionamento dos indivíduos na balança e outros procedimentos necessários, foram orientados e avaliados durante o treinamento e encontram-se disponíveis na seção de manuais de instruções. A padronização das antropometristas foi estruturada com base no critério de erros técnicos de medidas aceitáveis de Habitch (Habitch, 1974). Na clínica, as medidas da criança foram realizadas por uma antropometrista fixa e uma entrevistadora. À exceção do peso e circunferência braquial, todas as outras medidas foram realizadas duplamente e, caso houvesse uma diferença maior que a aceitável, era realizada uma segunda tomada da medida discordante. Em consequência da logística do campo domiciliar, esse procedimento não foi possível, sendo realizada somente uma medida pela entrevistadora. O erro máximo aceitável para as medidas de altura em pé ou sentada, circunferência abdominal, circunferência braquial, dobra cutânea subescapular ou tricipital foi, respectivamente, de 0,7; 1,0; 0,5 e 1,2 cm.

## **5. LOGÍSTICA DO TRABALHO DE CAMPO**

### COLETA DE DADOS

Neste acompanhamento a coleta de dados ocorreu no Centro de Pesquisas em Saúde Amilcar Gigante, em uma **clínica** especialmente montada para atender as crianças e mães integrantes da Coorte de Nascimentos de 2004. As visitas eram agendadas previamente através de contato telefônico. Na tentativa de buscar as crianças que não compareceram à clínica após várias tentativas de agendamento, foi iniciado um trabalho de campo paralelo, com uma equipe visitando os **domicílios**. No entanto, esta estratégia foi estendida até o final do acompanhamento com o intuito de acelerar o andamento da pesquisa e reduzir o tempo de permanência na clínica.

### **CLÍNICA**

#### AGENDAMENTOS

Inicialmente a clínica funcionava de segunda a sexta das 8 às 12 horas no turno da manhã e das 14 às 18 horas durante à tarde. Porém, com o andamento e adaptação da equipe ao trabalho, os horários foram estendidos e os sábados incluídos. Todas as crianças e responsáveis eram convidados a comparecer na clínica mediante agendamento telefônico. Para isso, foi realizada uma atualização de cadastro por telefone e, quando a mãe ou outros contatos não eram encontrados, uma rastreadora de campo ia até a residência na tentativa de localizá-los ou coletar informações de mudança de endereço e telefone.

Até a adaptação da equipe e funcionamento do fluxo da visita à clínica, eram agendadas aproximadamente três crianças por turno, número que foi sendo ampliado até que se atingisse a capacidade máxima de aproximadamente 40 entrevistas por dia. O agendamento foi feito independentemente da ordem de nascimento das crianças, na tentativa de captar o mais prontamente possível as mães e crianças que estivessem disponíveis para o acompanhamento.

#### Fluxo durante a visita

Na chegada à clínica, a criança e seu responsável (prioritariamente a mãe) eram recepcionados pela supervisora. A criança então recebia um crachá de identificação para ser pendurado ao pescoço, contendo o nome e o número de identificação da criança, através do qual era feito o controle dos exames e entrevistas que deveriam ser realizados.

Em seguida era apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, momento no qual a entrevistadora explicava todos os procedimentos que seriam realizados e a mãe, concordando, assinava. A dupla era então encaminhada ao vestiário para que a criança colocasse a roupa padronizada para a realização dos exames de composição corporal (*Bod Pod*, *DXA* e *Photonic Scanner*) e antropometria. Logo após, a criança realizava um bochecho com água para que no momento da coleta de saliva não houvesse resíduos de alimento na cavidade oral.

Conforme a disponibilidade no momento, a criança e mãe eram encaminhadas para uma das três possibilidades iniciais de fluxo: exames de composição corporal, entrevistas gerais ou testes psicológicos. Após a realização da coleta de saliva, era oferecido um lanche para a criança na sala de recreação, onde ela também podia desenhar, brincar com diferentes jogos ou assistir à televisão, sempre acompanhada de uma recreacionista. Por fim, a supervisora de campo fazia

o encerramento da visita, quando conferia se haviam sido realizados todos os procedimentos. Em caso negativo, era agendado um novo horário na clínica ou domicílio (de acordo com o procedimento faltante e/ou disponibilidade da mãe). Nesse momento era entregue o resultado impresso do *DXA*; uma revista ilustrada para a criança, onde os personagens mostravam os procedimentos que ela havia realizado; um boletim informativo contendo alguns resultados dos acompanhamentos anteriores; orientações sobre saúde bucal, além de uma ajuda de custo no valor de R\$ 40,00.

Antes de deixar a clínica, era colocado um acelerômetro no pulso da criança e dadas as instruções de uso para o responsável. Logo em seguida, era combinada a data e horário de busca do acelerômetro no domicílio, a ser realizado por auxiliares de pesquisa. Em caso de exames de pressão arterial ou índice de massa corporal alterados (IMC-para-idade acima do percentil 97 e pressão arterial acima do maior percentil de altura-para-idade, um profissional médico ou nutricionista orientava o responsável para que comparecesse com a criança no ambulatório da Faculdade de Medicina ou no Serviço de Saúde mais próximo à sua residência. O tempo de duração da visita à clínica foi de, em média, 3 horas e 5 minutos. Crianças agendadas para realizar o acompanhamento completo na clínica, tiveram um tempo médio de permanência na clínica de 3 horas e 36 minutos, variando de 1 hora e 15 minutos a 6 horas e 12 minutos. Para aquelas que realizaram entrevista domiciliar e foram agendadas somente para realização dos exames de composição corporal, o tempo médio na clínica foi de 2 horas e 9 minutos, variando entre 1 hora e 10 minutos e 4 horas e 3 minutos. Semanalmente, era realizada reunião com a coordenadora e entrevistadoras gerais para acompanhamento do trabalho na clínica e esclarecimento de dúvidas relativas ao preenchimento dos questionários.

### DOMICÍLIO

O trabalho de campo domiciliar teve início em janeiro de 2011, com o objetivo inicial de buscar as mães que não podiam ou não queriam comparecer na clínica. Em seguida, essa equipe iniciou uma nova estratégia com o intuito de acelerar o andamento da pesquisa, buscando também aquelas mães que ainda não haviam sido agendadas para comparecer à clínica, mas tinham seus endereços atualizados no cadastro.

As entrevistadoras faziam contato com as mães diretamente no domicílio ou agendavam por telefone o melhor horário para a realização da entrevista em casa. Ao chegar ao domicílio, a entrevistadora, devidamente uniformizada (camiseta do estudo) e portando crachá de identificação, fazia sua apresentação. Além disso, levava consigo todo o material necessário para a realização da entrevista, antropometria, coleta de saliva, espirometria e aferição da pressão arterial. Para o transporte do material, a equipe contou com a ajuda de “carregadores” contratados especialmente para essa função, os quais utilizavam mochilas e/ou “carrinhos de compras” (suporte com rodinhas) para esta tarefa. Os carregadores, devidamente identificados, acompanhavam as entrevistadoras até o domicílio, sendo, porém orientados a permanecer do lado de fora da residência durante toda a entrevista.

Todos os procedimentos eram iniciados somente após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. No final, a entrevistadora entregava uma revista ilustrada e agendava a criança para comparecer na clínica e realizar os exames de composição corporal e testes psicológicos. Na clínica, essas crianças entravam no fluxo normal de atendimento e receberam uma ajuda de custo de R\$ 30,00. Aquelas agendadas que não compareciam à clínica, eram remarçadas por telefone pelos bolsistas ou contatadas em casa pelas psicólogas durante o trabalho de campo domiciliar deste grupo.

Durante a semana (segundas, quartas e sextas-feiras) as entrevistadoras compareciam ao CPE para fazer a sincronização dos PDAs, sincronização e calibração dos espirômetros e entrega de amostras de saliva. Além disso, eram realizadas reuniões semanais (segundas-feiras) para esclarecer dúvidas, verificar o andamento do campo e entregar o material necessário. Os agendamentos realizados pelas entrevistadoras eram repassados diariamente para um supervisor por *e-mail* e este os encaminhava para os supervisores da clínica.

Na reta final do trabalho de campo, foi iniciada uma nova estratégia de logística com o objetivo de acompanhar as crianças que estão morando fora de Pelotas. A equipe de entrevistadoras domiciliares percorreu quatorze cidades do Rio Grande do Sul e entrevistou 40 crianças e mães participantes da Coorte de Nascimentos de 2004. Nesta etapa do acompanhamento, foi possível realizar as entrevistas, antropometria, coleta de saliva, aferição da pressão arterial e espirometria. Além disso, as mães eram orientadas a procurar a clínica no CPE para

realização dos exames de composição corporal e testes psicológicos. As mães moradoras das cidades que não pertenciam à Grande Porto Alegre (Rio Grande, Arroio Grande, Jaguarão, São Lourenço, Pinheiro Machado e Bagé), foram agendadas diretamente pelas entrevistadoras no momento da entrevista para uma visita à clínica. Aquelas que compareceram tiveram suas passagens reembolsadas (mediante apresentação do comprovante) e receberam ainda uma ajuda de custo de R\$ 30,00.

## **GERENCIAMENTO DOS DADOS**

### PDA

A utilização do PDA para coleta dos dados exigiu a criação de uma rotina de recuperação das informações das entrevistas para um computador que armazenava o banco de dados. Desta forma, após a sincronização do aparelho com o computador, os dados já estavam disponíveis para checagem inicial pela equipe de informática. Os dados coletados na clínica eram sincronizados diariamente com o computador e os domiciliares, em três ocasiões por semana (segundas, quartas e sextas-feiras). Esses dados ficavam armazenados no programa *Pendragon Forms*® 5.1. O passo seguinte era realizado nas sextas-feiras, com o procedimento chamado “coleta de dados”, que consistia em extrair os dados para uma planilha *Excel*® e após, transferi-los para o *Stata*®. Em seguida era rodado um *script* que fazia correções no banco de dados, como: excluir entrevistas duplicadas, corrigir datas, número de identificação (*nquest*), dígito verificador (*dv*) e transformar variáveis *string* em numéricas. Essa versão era chamada arquivo “b”. O próximo passo era excluir algumas “variáveis controle” geradas pelo próprio *script* e outras contendo nomes próprios. Essa versão era chamada “c”, que posteriormente foi enviada aos doutorandos para análise de consistência.

## **ANÁLISE DE CONSISTÊNCIA**

Em todos os bancos de dados foi conferido se havia questionários duplicados. No caso de ter ocorrido erro na digitação do número de identificação da criança (*nquest*), gerando a duplicata, era feita uma verificação das crianças que haviam comparecido à clínica naquele dia até que fosse encontrado o *nquest* correto. Quando a duplicata era decorrente de duas entradas de dados da mesma criança,

os dados eram conferidos e excluído o registro com informações faltantes ou mais antigo (no caso dos aparelhos de composição corporal). Para os questionários, em caso de duplicata era mantida no banco a entrevista mais antiga e excluída ou separada em outro banco, a mais recente.

### **BODPOD**

Os dados eram armazenados no banco de dados do aparelho e extraídos semanalmente em formato de texto, com os dados das variáveis separados por tabulações. Era gerado um banco em *Stata*® através do comando “*infix*” e rodado um *script* para renomear, organizar e criar rótulos para as variáveis, separando as observações por indivíduo.

## **6. PERDAS E RECUSAS**

Foram consideradas como perdas aquelas crianças que não foram entrevistadas devido a mudança de endereço (147), mudança de cidade (185) ou por outros motivos (55), como por exemplo, crianças institucionalizadas. As recusas (27) corresponderam às mães que se negaram a participar do acompanhamento após várias tentativas.

## **7. SUB-ESTUDO DE HIDROMETRIA (AVALIACAO DA AGUA CORPORAL TOTAL EM CRIANCAS)**

### **Introdução**

A técnica de diluição com óxido de deutério (D<sub>2</sub>O) é amplamente utilizada em pesquisa. O método de D<sub>2</sub>O é considerado referência para cálculo do modelo de dois compartimentos, através da mensuração da água corporal total (ACT).

A técnica se baseia no princípio da diluição, utilizando-se isótopos estáveis não radiativos, mais comumente o deutério (2H<sub>2</sub>O). Quantifica-se uma concentração basal ou natural de deutério no corpo (numa amostra de fluido biológico) para, logo, ser administrada uma dose da substância. A análise das amostras é realizada por espectrometria de massas das relações isotópicas e calcula-se a ACT aplicando o princípio da diluição.



## Metodologia

Para a avaliação da composição corporal por diluição de deutério, foi selecionada uma amostra de 200 crianças. Essas crianças foram selecionadas de forma aleatória sistemática, com estratificação pelo Índice de Massa Corporal (IMC) e sexo conforme demonstrado na Tabela 2.

**Tabela 1.** Distribuição da amostra pretendida para avaliação da composição corporal através da determinação de água corporal. Coorte de Nascimentos de 2004. Pelotas-RS, 2011.

Índice de Massa Corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	Sexo		Total
	Feminino	Masculino	
≤ 14,0	25	25	50
14,1 – 18,0	25	25	50
18,1 – 21,0	25	25	50
≥ 21,1	25	25	50
<b>Total</b>	50	50	200

Segundo o protocolo de laboratório, foram estabelecidos os seguintes passos metodológicos:

1. Aplicação de uma ficha de identificação;
2. Coleta da saliva pré-dose antes da administração da dose de deutério, realizada na clínica;
3. Administração da dose de deutério;
4. Registro do horário da coleta de saliva e administração da dose de deutério;
5. Anotação do endereço onde a criança estará 4-5 horas depois;
6. Entrega de material (em bolsa térmica), fichas de identificação e de registro ao motorista;
7. Coleta da amostra pós-dose de saliva 4 horas depois da administração do deutério nas crianças com IMC menor que 21,1 Kg/m<sup>2</sup> e 5 horas após nas crianças com IMC maior ou igual a 21,1 Kg/m<sup>2</sup>. Esta coleta foi realizada no domicílio da criança.
8. Entrega do material pelo motorista ao laboratório no CPE.

## **Logística**

### Seleção e treinamento da equipe

Foram recrutadas duas laboratoristas, uma para a preparação das doses de deutério e outra para a coleta de saliva e administração das doses. Uma doutoranda foi designada para a supervisão do trabalho de campo e treinamento do pessoal. Além da equipe do laboratório, foram contratados dois motoristas para a realização da coleta nos domicílios das crianças.

Foram realizados dois treinamentos, o primeiro somente para as laboratoristas e o segundo também para os motoristas. No primeiro, foram treinadas as técnicas de pesagem dinâmica e estática na balança eletrônica, a técnica laboratorial para o desenvolvimento do protocolo de diluição do deutério em água e registro de dados no formulário de laboratório. O segundo treinamento baseou-se na orientação sobre a adequada coleta de saliva, reconhecimento e manejo do material (coletores de saliva, luvas, sacolas) e registro nos formulários de identificação.

### Dinâmica na clínica

O período de trabalho de campo desse subestudo foi de abril a agosto de 2011. Para isso, foi estabelecido um fluxo de trabalho na clínica do CPE. As crianças visitadas no domicílio eram agendadas para realização dos exames de composição corporal na clínica. Nesse momento a coordenadora do subestudo escolhia, através do IMC, quais crianças realizariam o teste com deutério. O material de laboratório a ser utilizado na clínica era codificado previamente e designado às crianças segundo a lista de agendamento.

No dia da visita à clínica, as crianças selecionadas eram direcionadas pela recepcionista diretamente ao laboratório de deutério, onde primeiramente era confirmada a identidade e se atribuía um código de laboratório na ficha de identificação e, posteriormente, era explicado à mãe ou acompanhante o que era o deutério e sua utilidade.

Após a confirmação verbal do consentimento informado, era perguntado se a criança estava em jejum de 30 minutos. Em caso afirmativo, era realizada a primeira coleta de saliva e administrada a dose de deutério, caso contrário, a criança era redirecionada à recepção para que realizasse os outros exames antes de voltar ao laboratório. Agendava-se a próxima coleta no endereço indicado pela mãe, quatro

ou cinco horas depois, com a recomendação de jejum 30 minutos antes da coleta. À tarde, as coletas na clínica eram realizadas até as 14 horas, para que a segunda coleta fosse feita às 18 horas ou, no caso de crianças obesas, até as 19 horas.

O material de laboratório (sacolas plásticas, coletores de saliva, luvas) para a coleta domiciliar era entregue ao motorista junto a uma folha de registro com os dados da criança. Além disso, eram entregues bolsas térmicas com gelo seco para manter a saliva na temperatura adequada. Essas coletas eram entregues no CPE no mesmo dia ou, se realizada no fim do dia ou à noite, no dia seguinte. No segundo caso, era seguida a recomendação de guardar o coletor de saliva com a amostra, dentro da sacola plástica, na geladeira, até sua entrega no laboratório do CPE. Realizou-se um controle de qualidade telefônico em 20% das crianças para confirmação da realização da coleta domiciliar.

#### Preparação da dose de óxido de deutério, pesagem do material e codificação

Na clínica do CPE foi montado um laboratório para o funcionamento do subestudo de deutério. Parte do material de laboratório foi adquirido previamente pela administração do CPE e entregue à equipe antes do início do estudo (coletores de saliva de algodão – *Salivettes*®, micro tubos, pipetas *Pasteur* e óxido de deutério).

O equipamento utilizado para pesagem do óxido foi a balança eletrônica de precisão da marca *Marte*®. Devido a problemas técnicos no início do estudo, as 30 primeiras doses de deutério foram pesadas na balança digital do laboratório de Fisiologia e Farmacologia Molecular da Universidade Federal de Pelotas. A preparação das doses de óxido de deutério por diluição em água era feita duas vezes por semana por uma laboratorista e/ou supervisora de campo.

A média de peso das crianças foi de 25,0 Kg (28,5 Kg no percentil 80 e 32,4 Kg no percentil 90). Considerando esses dados, foi determinada a preparação de uma dose padrão para o percentil 80 (60,0 ml de água mais 1,5 gramas de óxido de deutério) baseada no protocolo: 0,05 g/Kg peso de deutério diluídos em 2 ml/Kg peso de água).

Após a preparação da dose, uma amostra de seu conteúdo (1,5 ml) era transferida a um microtubo rotulado com o mesmo código de laboratório e armazenada em um freezer. Frascos plásticos (coletores de plásticos estéreis), com

uma capacidade de 200 ml, foram utilizados para preparação das doses, que eram codificados e armazenados em geladeira do tipo doméstica. Uma sacola plástica com um canudo em seu interior era pesada previamente e seu peso registrado numa ficha de laboratório com o mesmo código da preparação da dose equivalente, para que tivessem correspondência em sua utilização.

Os coletores de saliva de algodão eram rotulados em pares com um código de laboratório com diferenciação de cor, para a pré-coleta (verde) e pós-coleta (vermelho). Após a administração da dose de deutério, o frasco era colocado na sacola plástica com o canudo utilizado, para posterior pesagem e registro na ficha de laboratório. As amostras de saliva pré e pós dose foram centrifugadas nos coletores a 3000 rotações por minuto durante 8 minutos e, posteriormente, transferidas a microtubos de 2 ml codificados, para armazenamento em freezer à temperatura de -20oC.

Foi utilizada uma balança eletrônica de precisão marca *KERN PCB®* versão 1.0, com uma variação de 0,01 g, para a preparação das doses e pesagem de material. Uma centrifuga modelo 80-20B marca *UTECH CentroBio®* de 4000 rotações por minuto foi requerida.

#### Armazenamento dos dados e confidencialidade

Semanalmente, os dados eram armazenados e transferidos para um computador pela supervisora de campo. As amostras de saliva identificadas foram armazenadas e congeladas com os respectivos cuidados num freezer a -20oC na sala de congeladores na clínica, para posterior envio a Inglaterra, seguindo a regulamentação vigente para envio de material biológico ao exterior. Os frascos foram identificados por um código alfa-numérico, de forma que o anonimato dos participantes foi garantido. O Quadro 3 descreve resumidamente as atividades semanais que eram realizadas.

## **RESULTADOS**

Foram selecionadas 255 crianças, das quais 222 crianças ingressaram no estudo, por apresentarem volume suficiente de saliva nas duas coletas. Em 19 crianças não foi realizada a segunda coleta (perda de acompanhamento) por diferentes motivos:

- Duas crianças não se encontravam em casa e não puderam ser localizadas,
- Duas mães informaram endereço incorreto,
- Duas crianças com acesso não permitido pela escola, apesar do consentimento dos pais,
- Dois atrasos por parte dos motoristas,
- Duas crianças perdidas por falta de motorista,
- Uma mãe recusou a coleta da segunda amostra de saliva no domicílio e
- Duas coletas foram perdidas acidentalmente pela laboratorista no momento da centrifugação.

**Quadro 3.** Descrição do trabalho em uma semana típica. Acompanhamento 6-7 anos. Coorte de Nascimentos de 2004. Pelotas-RS, 2011

<b>. Dia</b>	<b>Manhã</b>	<b>Tarde</b>	<b>Noite</b>
<b>Segunda</b>	- Coleta de amostra de saliva na clínica - Preparação, entrega e recepção do material para o motorista - Pesagem do material do laboratório pré e pós coleta de saliva	- Preparação da diluição de deutério - Coleta de amostra de saliva (clínica/domicílio)	Coleta de amostra de saliva no domicílio
<b>Terça</b>	- Coleta de amostra de saliva na clínica - Preparação, entrega e recepção do material para o motorista	- Coleta de amostra de saliva (clínica/domicílio) - Centrifugação de <i>salivettes</i> - Controle de qualidade - Armazenamento das amostras de saliva	Coleta de amostra de saliva no domicílio
<b>Quarta</b>	- Coleta de amostra de saliva na clínica - Preparação, entrega e recepção do material para o motorista	- Coleta de amostra de saliva (clínica/domicílio)	Coleta de amostra de saliva no domicílio

No começo do estudo não se contava com a centrifuga para determinar a quantidade de saliva coletada, sendo os coletores de saliva com as amostras armazenados sob congelamento. Após a aquisição da centrifuga foi avaliada a quantidade de saliva coletada, das quais 14 apresentavam menos de 1 ml de saliva

na pré e/ou na pós coleta, quantidade insuficiente para ser considerada dentro das 200 amostras requeridas.

## OBSERVAÇÕES

No início do estudo, a subamostra era selecionada por conveniência, conforme as crianças com visita domiciliar chegavam à clínica. Posteriormente, devido ao fato de que o número da amostra não atingiria o adequado, foram também incluídas todas as crianças da clínica que cumpriam os pré-requisitos de IMC e sexo.

**Tabela 3.** Distribuição da amostra estudada para avaliação da composição corporal através da determinação de água corporal. Coorte de Nascimentos de 2004. Pelotas – RS, 2011.

Índice de Massa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	Sexo		Total
	Feminino	Masculino	
≤ 14,0	14	13	27
14,1 – 18,0	44	60	104
18,1 – 21,0	17	18	35
≥ 21,1	37	19	56
Total	112	110	222

## FINANCIAMENTO

O material utilizado no laboratório e o pagamento da equipe foram financiados pela *Wellcome Trust*, por meio de repasse financeiro à Universidade Federal de Pelotas.

## PERDAS E RECUSAS

Foram consideradas como perdas aquelas crianças que não foram entrevistadas devido a mudança de endereço (147), mudança de cidade (186) ou por outros motivos (55), como por exemplo, crianças institucionalizadas. As recusas (27) corresponderam às mães que se negaram a participar do acompanhamento após várias tentativas.

## **8. PARTICIPAÇÃO DA AUTORA NO TRABALHO DE CAMPO**

Foi responsável da supervisão e coordenação dos subestudos de hidrometria no trabalho de campo da coorte de nascimentos 2004 no 2011, na coorte de nascimentos 1982 no 2012 e na coorte de nascimentos 1993 no 2012.

## **9. REFERÊNCIA**

Habicht JP. Estandarizacion de Métodos Epidemiológicos Cuantitativos sobre el terreno. Bol Oficina Sanit Panam 1974; Mayo: 375-84.

### 3. ARTIGOS

Tese: Características antropométricas maternas, amamentação e composição corporal das crianças: coorte de nascimentos 2004



**1. ARTIGO DE REVISÃO**  
**Submetido aos *Cadernos de Saúde Pública***

**Título:**

**Maternal and offspring body composition: systematic review and meta-analysis**

**Título de pagina:**

**Maternal and offspring body composition: systematic review**

**Autores:**

Helen Castillo (Castillo, H. L.) helenclaura@gmail.com

Iná S. Santos (Santos, I. S.) inasantos@uol.com.br

Lenice C. M. Quadros (Quadros, L.C.M.) lenicemuniz@hotmail.com

Alicia Matijasevich (Matijasevich, A.) amatija@yahoo.com

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Brasil.

## **ABSTRACT**

This study systematically reviewed the evidence on the association between maternal pre-pregnancy body mass index (BMI) and/or gestational weight gain (GWG) and offspring body composition in childhood. Cohort, case-control and cross-sectional studies measuring offspring body composition by indirect methods were included. Meta-analyses of the effect of pre-pregnancy BMI on offspring fat-free mass (FFM), body fat percent (BF%), and fat mass (FM) were conducted through random-effects models. Eighteen studies were included, most of which reported a positive association of pre-pregnancy BMI with offspring body fat. Standardized mean differences in BF%, FM and FFM between infants of women with normal pre-pregnancy BMI and those of overweight/obese women were 0.31 percent points (95% CI 0.19; 0.42), 0.38 kg (95% CI 0.26; 0.50), and 0.18 kg (95% CI -0.07; 0.42), respectively. Evidence so far suggests that pre-pregnancy maternal overweight is associated with offspring higher adiposity.

**Key words:** obesity, fat mass, pregnancy, childhood, adiposity

## RESUMO

Este estudo revisou sistematicamente a evidência quanto à associação entre o índice de massa corporal (IMC) materno pré-gestacional e/ou ganho de peso gestacional (GPG) e a composição corporal dos filhos na infância. Estudos de coorte, caso-controle e transversais, que determinaram a composição corporal dos filhos mediante métodos indiretos foram incluídos. Meta-análises do efeito do IMC pré-gestacional sobre a massa livre de gordura (MLG), percentual de gordura corporal (GC%) e massa gorda (MG) foram realizadas por meio de modelos de efeito randômico. Foram incluídos 18 estudos, a maioria dos quais reportou associação positiva entre o IMC materno pré-gestacional e adiposidade dos filhos. As diferenças de médias padronizadas de GC%, MG e MLG entre filhos de mulheres com IMC pré-gestacional normal em comparação com os de mulheres com sobrepeso/obesidade foram: 0,31 pontos percentuais (IC 95% 0,19; 0,42), 0,38 kg (IC 95% 0,26; 0,50) y 0,18 kg (IC 95% - 0,07; 0,42), respectivamente. Esta evidencia sugere que o sobrepeso materno pré-gestacional associa-se com a elevada adiposidade em seus filhos.

## RESUMEN

Este estudio revisó sistemáticamente la evidencia quanto a la asociación entre el índice de masa corporal (IMC) pre-gestacional y/o la ganancia de peso gestacional (GPG) y la composición corporal de los hijos en la infancia. Estudios de cohorte, caso-controle y transversales fueron incluidos. Meta-análisis del efecto del IMC pre-gestacional sobre la masa libre de grasa (MLG), percentual de grasa corporal (GC%), y masa grasa (MG) fueron realizados a través de modelos de efecto randomico. Dieciocho estudios fueron seleccionados, la mayoría de los cuales reportaron asociación positiva entre IMC materno pre-gestacional y la adiposidad de los hijos. Las diferencias de medias estandarizadas en GC%, MG o MLG entre los hijos de mujeres con IMC pre-gestacional normal y los de las mujeres con sobrepeso/obesidad fueron 0,31 puntos porcentuales (IC 95% 0,19; 0,42), 0,38 kg (IC 95% 0,26; 0,50) y 0,18 kg (IC 95% - 0,007; 0,42), respectivamente. La evidencia sugiere que el sobrepeso materno pre-gestacional se asocia con una mayor adiposidad en los hijos.

## **Introduction**

According to observational studies, carried out in high income countries, the maternal lifestyle, dietary habits, physical activity and work hours could influence the offspring size at birth and weight development in childhood.<sup>1-3</sup> Pre-pregnancy and gestational maternal body composition may impact offspring body fat mass at birth, in childhood and in adolescence, and may also predict the risk of obesity in adulthood.<sup>4-8</sup> The increase in the prevalence of maternal obesity in recent decades<sup>9,10</sup> has occurred in parallel with the increment of large for gestational age newborns<sup>11-13</sup> and risen incidence of childhood obesity.<sup>14</sup> Female offspring of obese women are most likely to be obese predisposing their children to obesity, insulin resistance and diabetes.<sup>6,15,16</sup> Several studies have shown that a high increment in maternal gestational weight gain (GWG) is associated with increased offspring body mass index (BMI)<sup>17-19</sup> whereas other studies have reported no such association.<sup>20,21</sup> In consequence, across a number of generations a potential intergenerational cycle of increased risk of obesity and metabolic sequelae in the offspring of obese mothers is expected, with important implications for public health policies.<sup>4,11,12</sup>

In investigating the relationship of high maternal pre-pregnancy BMI or GWG and increased offspring body composition at various ages, the majority of studies have employed double indirect methods (bioelectrical impedance and anthropometric measurements)<sup>7,8,21,22</sup> that use a two-component model, dividing body weight into fat mass (FM) and fat free mass (FFM).<sup>23</sup> Recently indirect measuring methods including air displacement plethysmography (ADP), dual energy X-ray absorptiometry (DEXA), total body water (TBW), and body electrical conductivity (TOBEC) have been introduced to the assessment of body composition. These indirect measuring methods are based on a three- or four-compartment model, providing accurate measurements of body fat (BF), lean mass (LM), bone mass (BM), and total body water (TBW).<sup>23,24</sup>

This review aimed: a) to identify studies that investigated the relationship between maternal pre-pregnancy BMI and/or gestational weight gain and offspring fat mass, lean mass, fat-free mass, fat mass index, fat free mass index, lean mass index, body fat percent as measured by indirect methods; and b) to calculate a pooled measure of the strength of the association by meta-analysis.

## **Methods**

This systematic review included studies published between the beginning of the indexing by databases until February 2015. The reporting guidance included in the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) statement was followed.<sup>25</sup>

**Eligibility criteria.** Prospective or retrospective cohorts, case-control studies, cross-sectional and randomized controlled trials that evaluated the association between maternal pre-pregnancy BMI and/or GWG with offspring body composition by indirect methods were eligible to the review. Participants included mother-offspring pairs with the exception of outcomes measured in adolescents and adult populations. Measurements of the outcomes were obtained by DEXA, ADP or TOBEC equipment's (indirect methods).

**Search Strategy.** A search in the electronic MEDLINE, LILACS and SciELO databases and cited references of the select articles was performed. The search was restricted to publications in English, French, Portuguese, Spanish and Italian languages and original studies in humans. The Medical Subject Headings (MeSH) descriptors used were: "maternal weight, over-nutrition, anthropometry, under-nutrition, body mass index, size, obesity, nutritional status"; OR "prenatal body mass index, obesity, weight, and height"; OR "pre-pregnancy weight, obesity, body mass index"; OR "pregnancy weight gain"; OR "gestational weight gain" combined with "body composition", "body fat", "body fat percentage", "fat mass", "lean mass", "fat mass index", "lean mass index", "fat free mass", "adiposity", "offspring", "ADP", "TOBEC" and "DEXA".

**Data collection process.** Study selection was conducted in duplicate by two independent evaluators in order to screen articles, which were stored in EndNote. The screening stages were: 1) Reading study titles for potential inclusion; 2) Reading the abstracts of study titles with potential inclusion and selected the full-text articles for being; 3) Full-text articles screening; and 4) Assessment of selected articles. Disagreements among the evaluators regarding study eligibility following abstract and full-text review were solved by consensus.

The criteria for selecting articles to be fully reviewed included: 1) prospective or retrospective cohort or case-control design; 2) studies with pre-pregnancy BMI and/or GWG as the main maternal exposures; and 3) studies with at least one of the following outcomes:

LM, FM, FFM, body fat percent (BF%), lean mass index (LMI), fat mass index (FMI), and high adiposity (HA) in children.

**Data extraction.** To data extraction the two independent evaluators were responsible for collecting primary data from the included studies, which were stored in Excel. Information related to study characteristics, such as year, city/country, design, inclusion and exclusion criteria, sample size or number of participants, maternal exposure, age of outcome measurement, indirect method of outcome measurement, and analysis adjustment variables was gathered. Outcome data was extracted independently of the type of the measure of effect presented by the authors (mean, relative risk, odd ratio, etc.). Disagreements among the evaluators regarding data items were solved by consensus.

**Summary measures.** For meta-analysis the data extracted included the mean (M), standard deviation (SD) or standard error of the mean (SEM), and the sample size (N) for two groups of women: underweight/normal-weight and overweight/obese, for each continuous outcome (BF%, FM and FFM). The aggregated effect of pre-pregnancy BMI was estimated by calculating the standardized mean differences. The random-effects model for FFM (because heterogeneity between studies was detected) and the fixed-effects model for body fat percent (BF%) and FM, and the corresponding 95% confidence intervals were estimated. The aggregated results for these seven studies are presented in forest plot graphics. The aggregated results for these seven studies are presented in forest plot graphics. The STATA version 12.0 was used for data analyses. Statistical heterogeneity among studies was assessed with the Q and  $I^2$  statistics tests. Publication bias was investigated with Begg's funnel plot and was further assessed by the method of Egger's linear regression test. Meta-regression and subgroup analyses were conducted to examine the impact of moderator variables on FFM standardized mean difference (SMD). The possible subsets to subgroup analysis considered were study sample, outcome age measurement, study design, indirect method to outcome measurement and confounding control.

## **Results**

A total of 5,906 articles were initially retrieved: 3,545 duplicate records were removed and 2,361 records screened. Studies on animals, basic sciences, and chronic diseases (n = 2,015)

were excluded after a first reading of titles, resulting in 346 abstracts to be analyzed. For 293 abstract reviewed the exclusion criteria considered were: studies that investigated other distal, intermediate or proximal determinants of offspring's body composition but not pre-pregnancy BMI or GWG (n = 55); studies investigating offspring growth patterns using only anthropometric methods (n = 89); studies investigating the feeding patterns of pregnant women, parents and children (n = 73); studies analyzing specific groups of women including mothers with gestational diabetes (n = 60); and studies investigating fetal programming (n = 16). Only studies clearly irrelevant were excluded at the 1st stage. The full text of identified articles including those where there were disagreements in the initial title/abstract scanning, were reviewed to ensure that the inclusion criteria were met.

Of the 53 remaining articles, 35 were excluded due to the following reason: studies that investigated maternal exposure after pregnancy (n=5); outcome evaluated by doubly indirect methods (n=28); outcome in adulthood (n=1); maternal height and tricipital skinfold thickness exposures (n=1). The cited references of the 18 articles selected were reviewed however no additional publications were found. Figure 1 shows the number of articles retrieved, then excluded at each stage of the review process and the corresponding reasons for their exclusion.

Among the 18 articles that met the inclusion criteria, four included both exposures.<sup>6,29, 32,33</sup> Table 1 and Table 2 display a description of the selected studies: first author's name; city and country where the study was conducted; study design; number (n) of study participants; eligibility criteria; maternal exposures; offspring's age when the outcome was assessed; indirect methods used for assessment of body composition of offspring; and confounding variables used in the statistical analyses according to maternal exposures.

### **Studies that assessed the effect of pre-pregnancy BMI**

In 14 of the 18 articles selected, maternal pre-pregnancy BMI was the main exposure investigated (Table 2). Eight studies were conducted in the United States (US),<sup>5,6,29,30,34-37</sup> two in the United Kingdom (UK),<sup>32,33</sup> two in Denmark,<sup>28,31</sup> one in Australia,<sup>27</sup> and one in Portugal<sup>38</sup> (Table 1). The number of participants in the cohorts ranged from 78<sup>34</sup> to 3263<sup>33</sup>. Although these studies applied different inclusion and exclusion criteria, all consistently excluded premature newborns, those with congenital abnormalities, offspring of mothers with a



history of pre-gestational or gestational diabetes, and children with chronic diseases. Except for three studies,<sup>27,29,35</sup> all other studies included only Caucasian participants.

All studies except for three,<sup>32,36,37</sup> stratified pre-pregnancy BMI to establish maternal overweight and/or obesity. Eight studies measured body composition in newborns,<sup>5,6,27-30,37,38</sup> whilst all other studies measured body composition in childhood (2 - 11 years of age). The methods for the assessment of body composition included DEXA in seven studies,<sup>28,31-36</sup> ADP in six<sup>5,6,27,30,37,38</sup> and TOBEC in one<sup>29</sup> (Supplementary Table S1).

**Pre-pregnancy BMI and offspring adiposity.** Supplementary Table S1 summarizes the main results of the 14 reviewed studies. Thirteen reported FM as the primary outcome.<sup>5,6,28-38</sup> In eight studies<sup>5,28-30,32-35</sup> univariate analyses showed a statistically significant positive association between maternal pre-pregnancy BMI and FM in offspring. This association remained significant after adjusting for confounders in five of the studies.<sup>28,29,32-34</sup> The relationship between pre-pregnancy BMI and BF% in children was assessed in 11 studies<sup>5,6,27-31,34, 35,37,38</sup> and a positive association was reported only following univariate analyses in five studies.<sup>5,28-30,34</sup>

Seven studies included in the meta-analysis<sup>5,6,27,28,30,31</sup> assessed BF% and FM in infants in the first months of life to three years of age. The standardized mean differences (SMD) between infants of normal weight women and those of overweight or obese women before pregnancy were relatively small: 0.31 (95% CI 0.19 to 0.42) and 0.38 (95% CI 0.26 to 0.50) for BF% and FM, respectively ( $I^2 = 35.1\%$  and  $27.7\%$ ; and p value for test of heterogeneity of 0.23 and 0.16, respectively) (Figure 2).

Begg's funnel plots and Egger's publication bias plots were used to assess the potential publication bias for BF% and FM. No publication bias was detected by Egger's test (p value = 0.41 for BF% and p value = 0.06 for FM) (Figure 3).

**Pre-pregnancy BMI and offspring LM or FFM.** The relationship of maternal pre-pregnancy BMI with LM,<sup>33,34</sup> FFM<sup>5,6,28-32,37,38</sup> and LMI<sup>32</sup> was assessed in 11 studies (Supplementary Table S1). Three studies reported a statistically significant positive association following a univariate analysis.<sup>32-34</sup> In contrast, Gale et al.<sup>32</sup> reported a significant positive association between pre-pregnancy BMI and LMI in only male offspring and this was no longer significant following adjusted analysis. Furthermore, Hull et al.<sup>5</sup> reported an inverse

association. In the aggregate measure analysis, SMD in FFM between children of normal weight women and those of overweight or obese women was not significant: 0.18 (95% CI – 0.07 to 0.42),  $I^2 = 82.0\%$ , test for heterogeneity  $p$  value = 0.000 (Figure 2). No publication bias was detected by Egger's test,  $p$  value = 0.58 for FFM (Figure 3).

In relation of SMD in FFM aggregated analyses, heterogeneity was detected in the visual inspection of the forest plot of studies included in the review, finding that was supported by statistical evidence. Seeking for the causes at the studies description, although the eligibility criteria in the six studies were similar, there was heterogeneity due to variation in one study sample (<100, ≥100) and in outcome age measurement (< 1 week and ≥1 week). Methodological heterogeneity was detected at study design (prospective cohort and cross-sectional), indirect method to outcome measurement (TOBEC, ADP and DEXA) and at confounding control (crude and adjusted analysis).

Subgroup analyses were done according to five variables: study design, method to outcome measurement, study sample, outcome age measurement and confounding control. As a result, study sample and confounding control were identified as effect modifiers. The categories in confounding control subgroup maintained a high residual heterogeneity, differently from the study sample subgroups analyses: SMD 0.11 (95% CI 0.01 to 0.21)  $I^2$  0.0% in studies with more than 100 participants and SMD 0.29 (95% CI -1.15 to 1.72)  $I^2$  95.6% in studies with less than 100 participants. The number of studies allowed to develop a meta-regression with these explanatory variables: no difference in SMD was found at the subset of confounding control (SMD = -0.80; 95% CI -3.00 to 1.40;  $p$  value =0.136) and at the subset of study sample (SMD = -0.25; 95% CI -2.10 to 2.60;  $p$  value= 0.41).

In summary, whilst some studies report a positive association between maternal pre-pregnancy BMI and body fat of children, the outcomes have been variably assessed in terms of BF%, FM or FMI. Therefore it is clear that the majority of studies assessed the relationship between pre-pregnancy BMI and the offspring's body composition in terms of childhood adiposity rather than the fat-free component.

### **Studies that assessed the effect of GWG**

Ten studies assessed the relationship between GWG and offspring body composition. Four studies<sup>6,27,29,32,36,37,39-41,43</sup> assessed GWG according to pre-pregnancy BMI and divided it into

categories as recommended by the Institute of Medicine of the US National Academy of Sciences.<sup>42</sup> Sewell et al.<sup>29</sup> applied a pre-pregnancy BMI cut-off  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. Five studies assessed GWG as a continuous variable.<sup>6,27,32,37,39</sup> Six studies measured body composition in newborns,<sup>6,27,29,37,40,41</sup> one in children under a year<sup>43</sup> and three in children from 3-10 years of age.<sup>32,36,39</sup> (Supplementary Table S2)

**Maternal GWG and offspring adiposity.** The relationship between GWG and BF% was evaluated in six studies,<sup>6,27,29,37,40,41</sup> FM in nine,<sup>6,29,32,36,37,39-41,43</sup> FFM in seven,<sup>6,29,37,39-41,43</sup> and FMI in the study by Gale et al.<sup>32</sup>. Four studies reported a statistically significant positive effect of GWG on BF% in univariate analysis<sup>6,29,40,41</sup> and two studies<sup>27,37</sup> reported a positive effect between GWG and BF% in the multivariate analysis. In addition, a significant direct association between GWG and FM was found following univariate analysis in three studies.<sup>6,39,41</sup>

**Maternal GWG and offspring LM or FFM.** The relationship of maternal GWG and FFM was evaluated in seven studies<sup>6,29,37,39-41,43</sup> and between maternal GWG and LMI in one.<sup>32</sup> A positive effect of GWG on FFM was reported in five studies,<sup>6,29,39-41</sup> and this association was statistically significant in two of them.<sup>6,29</sup> Gale et al.<sup>32</sup> however reported an inverse association of GWG on LMI.

The crude analyses of the studies that categorized GWG according to pre-pregnancy BMI showed that children of overweight or obese mothers, with an adequate or excessive GWG were more likely to have a high FM,<sup>6,29,39,41,43</sup> BF%,<sup>6,29,40,41</sup> and LMI<sup>32</sup> compared to newborns of mothers with normal pre-pregnancy BMI with adequate or excessive weight gain.

## **Discussion**

This review suggests that children born from mothers with normal pre-pregnancy BMI have lower FM and BF% than those born from overweight or obese mothers.<sup>27,28,32,34,35,37,38</sup> The aggregate measure estimated a significantly small difference in mean FM and BF% in the first months of life between children of overweight or obese mothers and those from mothers with normal pre-pregnancy BMI. The visual inspection of the forest plot showed that effect size and direction of associations described by Hull et al.<sup>5</sup> and Tanvig et al.<sup>31</sup> are clearly different. In fact the sample size of the studies can explain such discrepancy, both studies have less than 100 participants. There was no significant difference in terms of

FFM; random-effects model of meta-analysis shows a significant association of maternal pre-pregnancy BMI and offspring FM and BF% but not with FFM. The databases included studies conducted in high income countries, so the meta-analysis lacks information from middle or low income countries populations. An aggregate analysis of GWG and FM, BF% or FFM could not be performed.

There are few studies investigating the effect of pre-pregnancy BMI or GWG on children's body composition as measured by indirect methods. Consequently, only 18 articles met the inclusion criteria for this review, of which nine assessed the maternal pre-pregnancy BMI, four the GWG and five both exposures. No studies with negative results were found. Therefore, publication bias can be present.<sup>44</sup> In addition, studies assessing children's body composition by indirect methods conducted in middle- or low-income countries were not found in the literature search and highlight the importance of their in meta-analysis.

Several methodological aspects of the studies reviewed require consideration. Firstly, four studies used pre-pregnancy BMI or GWG information as determined by maternal weight data from medical records. Two studies used maternal weight measurements and three studies relied upon self-reported maternal weight information allowing for recall bias. Indeed, studies that evaluated the accuracy of self-reported maternal weight found that women underestimated their own weight,<sup>45</sup> which may result in miscalculation of pre-pregnancy BMI or GWG and biased categorization of pregnant women, indicating exposure bias.<sup>44,46</sup> The underestimated self-reported maternal weight could affect the magnitude of the association with offspring body composition, therefore for planning future studies is important to use sources of adequate weight measurement methods.

Secondly, the recent publication period of the 18 articles (between 2005 and 2015) is probably due to the outcomes definition employed. Previously validated studies of DEXA and ADP are available in the literature from 1980 to 1990, respectively. These are however, costly equipment that require operation by trained personnel and constant maintenance.

Thirdly, a lack of homogeneity in maternal pre-pregnancy BMI categorization in two or more groups using different cutoffs was found in the literature search.<sup>5,6,27-31,35,38</sup> Lack of definition of cutoff points<sup>33,34</sup> was also observed. These may have unpredictably

underestimated or overestimated the effect of maternal pre-pregnancy BMI and GWG on offspring body composition.

Fourth, confounding variables showed a wide heterogeneity. Child's age, gender and breastfeeding were not investigated as potential effect modifiers, and some studies included these variables in the multivariate analysis. A single study included an analysis stratified by gender<sup>32</sup> and two others investigated current children's weight as an effect modifier.<sup>32,34</sup>

Fifth, few studies included socioeconomic characteristics as confounding variables in the adjusted analysis. However, the effect of environmental factors was present in the three studies that adjusted for family income, education level, race, and maternal smoking during pregnancy,<sup>33-35</sup> strengthening the association (negative confounding).<sup>47</sup> The history of maternal smoking during pregnancy was considered in the adjusted analysis of six studies.<sup>29,33,35,39,40</sup> The maternal smoking during pregnancy is a well-known cause of growth restriction and low birth-weight and recent studies also suggested that pre-natal smoking compromises infant growth.<sup>2</sup> The mechanism underlying this association is unknown. Some speculate that this association may result from confounding. Mothers who smoke during pregnancy may provide a different social environment for the offspring than mothers who do not smoke.<sup>21,42</sup>

On the other hand, the inclusion of current child characteristics such as height, weight, conditional weight gain or birth weight as confounding variables seems to be inappropriate.<sup>32-35</sup> These variables would more likely have a mediating rather than a confounding effect on the relationship between pre-pregnancy BMI and GWG with offspring body composition.<sup>46,47</sup>

Different studies have reported a positive association between maternal pre-pregnancy BMI and the weight of children born at full term.<sup>11,13,29</sup> Since the first study on the relationship between children's body composition and maternal pre-pregnancy BMI or GWG as the exposure published in 2001,<sup>7</sup> evidence shows that the incidence of newborns weighing more than 4,000 g at birth increases as pre-pregnancy BMI shifts from normal to obesity.<sup>48</sup> Due to the availability of indirect methods for body composition the FM and FFM arose as new components of birth weight. Studies<sup>5,6,29</sup> have reported that in full-term newborns, FFM accounts for 70–87% of the variation in birth weight. In the relationship of

pre-pregnancy BMI with children's body composition born at full-term to overweight/obese mothers, FFM accounts for 61–75% variation on birth weight while it accounts for 74-89% variation in those who are born from mothers with normal pre-pregnancy BMI.<sup>5,6,29</sup> Thus, an increase on birth weight that is associated with maternal pre-pregnancy BMI may be primarily attributed to an increased in FM rather than FFM.<sup>29</sup>

Gale et al.<sup>32</sup> was the unique study that provided data on FMI and LMI. Children can have different percentages of FM due to different absolute amounts of FM but equivalent amounts of fat free mass (FFM) or different absolute amounts of FFM and same amounts of FM. Because of these relations the normalization of FM and LM measures for squared height ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) is recommended to improve the sensitivity to detect changes in body composition measurements<sup>23</sup>.

Fetal over-nutrition hypothesis is one mechanism that has been suggested to explain the relationship between maternal pre-pregnancy BMI and gestational body composition and offspring body composition. So the relationship between maternal gestational obesity and offspring obesity could be explained by the effect of the exposure to high maternal plasma glucose, free fatty acid and amino acids concentration during pregnancy carrying lifelong changes in fetal appetite, neuroendocrine function or energy metabolism and an increased risk for metabolic and cardiovascular diseases after birth.<sup>1,4</sup>

Studies on intergenerational heritability with family members suggest a role of genetic factors in determining individual differences in adiposity.<sup>49</sup> Therefore, a variant of the FTO gene in homozygous individuals appears to increase the risk of obesity, when compared to individuals without the allele. The same is seen for FM on children.<sup>50</sup> Lawlor et al.<sup>33</sup> investigated the effect of pre-pregnancy BMI on adiposity in children aged 9–11 years and found that the effect of maternal pre-pregnancy BMI and of the FTO gene on children FM lost statistical significance after adjusting to child's FTO as an instrumental variable. The mechanisms involved in the association of the FTO gene and the high adiposity are still unclear.

From a perspective of disease prevention and health promotion, maternal obesity is a potentially preventable cause to reduce the disease and mortality burden in childhood. Yet prenatal counseling should be cautious when advising overweight or obese women to optimize their weight before pregnancy. McDonald et al.<sup>51</sup> argued that maternal

overweight/obesity may have a beneficial effect on the survival of children born with low birth weight in low-income countries despite the increased risk of preterm birth in this group.

To our knowledge, this is the first review investigating children's body composition assessed by indirect methods associated with maternal pre-pregnancy BMI and GWG and highlights the importance of new studies with appropriate methodology. Given the small number of publications with a number of methodological limitations found in this systematic review and meta-analysis, further investigations are required to evidence causality criteria and to strengthen the association between BMI and GWG and children's body composition. Therefore, fetal growth monitoring during pregnancy with the assessment of pre-gestational and gestational maternal body composition (by other more accurate methods than maternal weight) are required as well as the use of maternal and children's genetic instrumental variables.

#### **Acknowledgment(s)**

H.C. and I. S. S. conceived the paper, conducted the analysis and wrote the manuscript. L. C. M. M. and A. M contributed to the design of the study. All authors revised and approved the final version of the paper for publication.

#### **References**

1. Symonds ME, Mendez MA, Meltzer HM, Koletzko B, Godfrey K, Forsyth S, et al. Early life nutritional programming of obesity: mother-child cohort studies. *Ann Nutr Metab* 2013; 62(2):137-45.
2. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 1987; 65(5):663-737.
3. Schluskel MM, Souza EB, Reichenheim ME, Kac G. Physical activity during pregnancy and maternal-child health outcomes: a systematic literature review. *Cad Saude Publica* 2008; 24(Suppl 4):531-44.
4. Armitage JA, Poston L, Taylor PD. Developmental origins of obesity and the metabolic syndrome: the role of maternal obesity. *Front Horm Res* 2008; 36:73-84.

5. Hull HR, Dinger MK, Knehans AW, Thompson DM, Fields DA. Impact of maternal body mass index on neonate birthweight and body composition. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(4):416 1-6.
6. Hull HR, Thornton JC, Ji Y, Paley C, Rosenn B, Mathews P, et al. Higher infant body fat with excessive gestational weight gain in overweight women. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(3):211 1-7.
7. Laitinen J, Power C, Jarvelin MR. Family social class, maternal body mass index, childhood body mass index, and age at menarche as predictors of adult obesity. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(3):287-94.
8. Tequeanes AL, Gigante DP, Assuncao MC, Chica DA, Horta BL. Maternal anthropometry is associated with the body mass index and waist:height ratio of offspring at 23 years of age. *Journal Nutr* 2009; 139(4):750-4.
9. Ehrenberg HM, Dierker L, Milluzzi C, Mercer BM. Prevalence of maternal obesity in an urban center. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(5):1189-93.
10. Lu GC, Rouse DJ, DuBard M, Cliver S, Kimberlin D, Hauth JC. The effect of the increasing prevalence of maternal obesity on perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(4):845-9.
11. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(3):964-8.
12. Jensen DM, Damm P, Sorensen B, Molsted-Pedersen L, Westergaard JG, Ovesen P, et al. Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in 2459 glucose-tolerant Danish women. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1):239-44.
13. Surkan PJ, Hsieh CC, Johansson AL, Dickman PW, Cnattingius S. Reasons for increasing trends in large for gestational age births. *Obstet Gynecol* 2004; 104(4):720-6.
14. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295(13):1549-55.
15. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005; 115(3):290-6.



16. Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, Bennett PH, Knowler WC. Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med* 1983; 308(5):242-5.
17. Mamun AA, O'Callaghan M, Callaway L, Williams G, Najman J, Lawlor DA. Associations of gestational weight gain with offspring body mass index and blood pressure at 21 years of age: evidence from a birth cohort study. *Circulation* 2009; 119(13):1720-7.
18. Moreira P, Padez C, Mourao-Carvalho I, Rosado V. Maternal weight gain during pregnancy and overweight in Portuguese children. *Int J Obes* 2007; 31(4):608-14.
19. Oken E, Taveras EM, Kleinman KP, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Gestational weight gain and child adiposity at age 3 years. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(4):322 e1-8.
20. Catalano PM, Drago NM, Amini SB. Maternal carbohydrate metabolism and its relationship to fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(5):1464-70.
21. Koupil I, Toivanen P. Social and early-life determinants of overweight and obesity in 18-year-old Swedish men. *Int J Obes* 2008; 32(1):73-81.
22. Stuebe AM, Forman MR, Michels KB. Maternal-recalled gestational weight gain, pre-pregnancy body mass index, and obesity in the daughter. *Int J Obes* 2009; 33(7):743-52.
23. Wells JC, Fuller NJ, Dewit O, Fewtrell MS, Elia M, Cole TJ. Four-component model of body composition in children: density and hydration of fat-free mass and comparison with simpler models. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(5):904-12.
24. Wells JC, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child* 2006; 91(7):612-7.
25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6(7):e1000097.
26. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52(6):377-84.

27. Au CP, Raynes-Greenow CH, Turner RM, Carberry AE, Jeffery H. Fetal and maternal factors associated with neonatal adiposity as measured by air displacement plethysmography: a large cross-sectional study. *Early Hum Dev* 2013; 89(10):839-43.
28. Carlsen EM, Renault KM, Norgaard K, Nilas L, Jensen JE, Hyldstrup L, et al. Newborn regional body composition is influenced by maternal obesity, gestational weight gain and the birthweight standard score. *Acta Paediatr* 2014; 103(9):939-45.
29. Sewell MF, Huston-Presley L, Super DM, Catalano P. Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(4):1100-3.
30. Shapiro AL, Schmiege SJ, Brinton JT, Glueck D, Crume TL, Friedman JE, et al. Testing the fuel-mediated hypothesis: maternal insulin resistance and glucose mediate the association between maternal and neonatal adiposity, the Healthy Start study. *Diabetologia* 2015 Jan 28.
31. Tanvig M, Vinter CA, Jorgensen JS, Wehberg S, Ovesen PG, Lamont RF, et al. Anthropometrics and body composition by dual energy X-ray in children of obese women: a follow-up of a randomized controlled trial (the Lifestyle in Pregnancy and Offspring [LiPO] study). *PloS One* 2014; 9(2):89590.
32. Gale CR, Javaid MK, Robinson SM, Law CM, Godfrey KM, Cooper C. Maternal size in pregnancy and body composition in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(10):3904-11.
33. Lawlor DA, Timpson NJ, Harbord RM, Leary S, Ness A, McCarthy MI, et al. Exploring the developmental overnutrition hypothesis using parental-offspring associations and FTO as an instrumental variable. *PLoS Med* 2008; 5(3):33.
34. Berkowitz RI, Stallings VA, Maislin G, Stunkard AJ. Growth of children at high risk of obesity during the first 6 y of life: implications for prevention. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(1):140-6.
35. Burdette HL, Whitaker RC, Hall WC, Daniels SR. Maternal infant-feeding style and children's adiposity at 5 years of age. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160(5):513-20.
36. Perng W, Gillman MW, Mantzoros CS, Oken E. A prospective study of maternal prenatal weight and offspring cardiometabolic health in midchildhood. *Ann Epidemiol* 2014; 24(11):793-800.

37. Starling AP, Brinton JT, Glueck DH, Shapiro AL, Harrod CS, Lynch AM, et al. Associations of maternal BMI and gestational weight gain with neonatal adiposity in the Healthy Start study. *Am J Clin Nutr* 2015; 101(2):302-9.
38. Pereira-da-Silva L, Cabo C, Moreira AC, Virella D, Guerra T, Camoes T, et al. The adjusted effect of maternal body mass index, energy and macronutrient intakes during pregnancy, and gestational weight gain on body composition of full-term neonates. *Am J of Perinatol* 2014; 31(10):875-82.
39. Crozier SR, Inskip HM, Godfrey KM, Cooper C, Harvey NC, Cole ZA, et al. Weight gain in pregnancy and childhood body composition: findings from the Southampton Women's Survey. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(6):1745-51.
40. Henriksson P, Eriksson B, Forsum E, Lof M. Gestational weight gain according to Institute of Medicine recommendations in relation to infant size and body composition. *Pediatr Obes* 2014:Dec 17.
41. Josefson JL, Hoffmann JA, Metzger BE. Excessive weight gain in women with a normal pre-pregnancy BMI is associated with increased neonatal adiposity. *Pediatr Obes* 2013; 8(2):33-6.
42. IOM IoMotNoA. In: Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington (DC) 2009.
43. Estampador AC, Pomeroy J, Renstrom F, Nelson SM, Mogren I, Persson M, et al. Infant body composition and adipokine concentrations in relation to maternal gestational weight gain. *Diabetes care* 2014; 37(5):1432-8.
44. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002; 359(9302):248-52.
45. Engstrom JL, Paterson SA, Doherty A, Trabulsi M, Speer KL. Accuracy of self-reported height and weight in women: an integrative review of the literature. *J Midwifery Womens Health* 2003; 48(5):338-45.
46. Greenland S, Robins JM. Confounding and misclassification. *Am J Epidemiol* 1985; 122(3):495-506.
47. Christenfeld NJ, Sloan RP, Carroll D, Greenland S. Risk factors, confounding, and the illusion of statistical control. *Psychosom Med* 2004; 66(6):868-75.

48. Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate--a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(4):1091-7.
49. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet* 1997; 27(4):325-51.
50. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316(5826):889-94.
51. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J, Knowledge Synthesis G. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2010; 341:3428.

**Table 1 Methodological characteristic of articles assessing maternal pre-gestational BMI and/or GWG and offspring body composition in childhood.**

<b>Author (city, country)</b>	<b>Design (N)</b>	<b>Inclusion and exclusion criteria's</b>	<b>Maternal exposure</b>	<b>Indirect method / outcome age measurement</b>	<b>Adjustment variables</b>
<b>Berkowitz, et al<sup>34</sup> 2005 (Pennsylvania, US)</b>	Prospective cohort  (n = 78)	Inclusion: Maternal age >18 years old, caucasian. Offspring healthy, uncomplicated full-term births.  Exclusion: Maternal gestational diabetes. Offspring: gestational age <36 or >42 weeks, low or high birth weight for gestational age.	PG-BMI <sup>a</sup>	DEXA, at 6 years of age	Maternal: family income, obesity risk. Offspring: gender, weight at age two.
<b>Burdette, et al<sup>35</sup> 2006 (Cincinnati, US)</b>	Prospective cohort  (n = 313)	Inclusion: Father and mother of same race. Offspring: full-term birth, no chronic diseases.	PG-BMI	DEXA, at 5 years of age	Maternal: race, age, education, smoking during pregnancy, marital status, family income, nutrition program. Offspring: gender, lean mass, birth weight, breastfeeding, overfeeding.
<b>Sewell, et al<sup>29</sup> 2006 (Cleveland, US)</b>	Prospective cohort  (n = 220)	Inclusion: Pregnant women with normal glucose tolerance, singleton pregnancy.  Exclusion: Maternally or gestational diabetes mellitus. Offspring: birth weight <2000 g, congenital anomalies.	PG-BMI  GWG <sup>b</sup>	TOBEC, at 72 hours after birth	None  Maternal: glucose, smoking during pregnancy. Offspring: Gestational age, gender.
<b>Gale, et al<sup>32</sup> 2007 (Southampton, UK)</b>	Prospective cohort  (n = 216)	Inclusion: Maternal: Caucasian, age ≥16 years, singleton pregnancy.  Exclusion: Maternal gestational diabetes, hormonal	PG-BMI	DEXA, at 9 years of age	Maternal: height, gestational weight gain, smoking during pregnancy. Offspring: height, birth weight, breastfeeding, conditional weight gain.

**Table 1 Methodological characteristic of articles assessing maternal pre-gestational BMI and/or GWG and offspring body composition in childhood.**

<b>Author (city, country)</b>	<b>Design (N)</b>	<b>Inclusion and exclusion criteria's</b>	<b>Maternal exposure</b>	<b>Indirect method / outcome age measurement</b>	<b>Adjustment variables</b>
		therapy for pregnancy. Offspring: gestational age <17 weeks	GWG		Maternal: height, smoking during pregnancy, pre-pregnancy BMI. Offspring: height, birth weight, breastfeeding, conditional weight gain.
<b>Lawlor, et al<sup>33</sup> 2008 (Avon, UK)</b>	Prospective cohort  (n = 3263)	Inclusion: Singleton pregnancy	PG-BMI	DEXA, at 9-11 years of age	Height and height squared at time of DEXA assessment, gender, age, family social class, parental education, parity, parental smoking at time of pregnancy, offspring pubertal status at time of DEXA assessment, breastfeeding.
<b>Hull, et al<sup>5</sup> 2008 (Oklahoma, US)</b>	Prospective cohort  (n = 72)	Inclusion: Maternal: age at delivery 18-45 years old. Offspring: healthy, full-term birth.  Exclusion: Maternal smoking and excessive alcohol consumption during pregnancy, diabetes type 1, 2 or gestational diabetes. Offspring: congenital anomalies.	PG-BMI	ADP, at first 35 days of age	Age of children at time of visit.
<b>Crozier, et al<sup>39</sup> 2010 (Southampton, UK)</b>	Prospective cohort  (n = 948)		GWG	ADP, at birth, age 4 years, age 6 years of age	Maternal: pre-pregnancy BMI, smoking during pregnancy, age, height, parity, education. Offspring: birth weight, height, duration of breastfeeding, gender, age at time of assessment.

**Table 1 Methodological characteristic of articles assessing maternal pre-gestational BMI and/or GWG and offspring body composition in childhood.**

<b>Author (city, country)</b>	<b>Design (N)</b>	<b>Inclusion and exclusion criteria's</b>	<b>Maternal exposure</b>	<b>Indirect method / outcome age measurement</b>	<b>Adjustment variables</b>
<b>Hull, et al<sup>6</sup> 2011 (New York, US)</b>	Prospective cohort  (n = 306)	Inclusion: Healthy, full-term birth, singleton pregnancy.  Exclusion: maternal diabetes, hypertension or pre-eclampsia. Offspring: congenital anomalies, admission to ICU <sup>c</sup>	PG-BMI  GWG	ADP, at 24-48 hours after birth	None  Maternal: skin color/race, age. Offspring: gender, gestational age, age at the time of the assessment.
<b>Au, et al<sup>27</sup> 2013 (Sydney, Australia)</b>	Retrospective cohort  (n = 599)	Inclusion: full-term birth, living within the geographical area of the health service.  Exclusion: Maternal gestational diabetes. Offspring: congenital anomalies or admission to ICU <sup>c</sup>	PG-BMI  GWG	ADP, at 48 hours after birth	Maternal: ethnicity, parity, hypertension, GWG, <sup>g</sup> GDM status. Newborn: gender, gestational age.
<b>Josefson et al<sup>41</sup> 2013 (Chicago, US)</b>	Cross sectional  (n = 38)	Inclusion: Maternal normal diabetes screening test in normal-weight	GWG	ADP, at 72 hours after birth	None
<b>Henriksson, et al<sup>40</sup> 2014 (Sweden)</b>	Prospective cohort  (n = 312)	Inclusion: Healthy offspring, singleton, full –term  Exclusion: Maternal: pre-eclampsia, lack of pregnancy weight, serious disease	GWG	ADP, at 2 to 11 days of age	Maternal: smoking habits, parity, educational level. Offspring: height
<b>Carlsen at al<sup>28</sup> 2014 (Copenhagen, Denmark)</b>	Cross sectional  (n = 311)	Inclusion: Offspring: singleton, full-term  Exclusion: Maternal; chronic disease, pre-eclampsia. Offspring: Congenital malformations, admission to ICU	PG-BMI	DEXA, within 48 hours after at birth	Maternal: age, education level, smoking habits

**Table 1 Methodological characteristic of articles assessing maternal pre-gestational BMI and/or GWG and offspring body composition in childhood.**

<b>Author (city, country)</b>	<b>Design (N)</b>	<b>Inclusion and exclusion criteria's</b>	<b>Maternal exposure</b>	<b>Indirect method / outcome age measurement</b>	<b>Adjustment variables</b>
<b>Estampador et al<sup>43</sup> 2014 (Vasterbotten, Sweden)</b>	Cross sectional  (n = 33)	Inclusion: Singleton pregnancy	Rate of GWG	ADP, at 4 months of age	None
<b>Tanvig et al<sup>31</sup> 2014 (Southern, Denmark)</b>	Cross sectional  (n = 86)	Inclusion: Offspring: singleton, healthy, caucasian mother  Exclusion: Maternal diabetes, pre-existing hipertensive disorders, mental illness.	PG-BMI	DEXA, at 2.5 to 3 years of age	None
<b>Perng et al<sup>36</sup> 2014 (Boston, US)</b>	Prospective cohort  (n = 848)	Inclusion: Singleton pregnancy  Exclusion: Maternal diabetes, gestation length less than 34 weeks	PG-BMI GWG	DEXA, at 6-10 years of age	Maternal race/ethnicity, parity
<b>Pereira et al<sup>38</sup> 2014 (Lisboa, Portugal)</b>	Retrospective cohort  (n = 100)	Inclusion: Proper medical surveillance, singleton full- term neonate, AGA <sup>h</sup> , healthy offspring  Exclusion: adverse conditions potentially affecting fetal nutrition and growth, reported consumption of alcohol, tobacco, or illicit drugs	PG-BMI	ADP, at 72 hours after birth	Percentage of total energy value from carbohydrate or from protein
<b>Shapiro et al<sup>30</sup> 2015 (Colorado, US)</b>	Prospective cohort  (n =951)	Exclusion: Preexisting diabetes type 1 or 2, a prior premature birth or fetal death, asthma with steroid management, serious psychiatric illness or a current multiple pregnancy	PG-BMI	ADP, at 48 hours after birth	



**Table 1 Methodological characteristic of articles assessing maternal pre-gestational BMI and/or GWG and offspring body composition in childhood.**

<b>Author (city, country)</b>	<b>Design (N)</b>	<b>Inclusion and exclusion criteria's</b>	<b>Maternal exposure</b>	<b>Indirect method / outcome age measurement</b>	<b>Adjustment variables</b>
<b>Starling et al<sup>37</sup> 2015 (Colorado, US)</b>	Prospective cohort  (n =826)	Exclusion: Preexisting diabetes type 1 or 2, a prior premature birth or fetal death, asthma with steroid management, serious psychiatric illness or a current multiple pregnancy	PG-BMI	ADP, at ≤3 days of age	

<sup>a</sup>PG-BMI: maternal prepregnancy body mass index, <sup>b</sup>GWG: gestational weight gain; <sup>c</sup>ICU intensive care unit; <sup>d</sup>DEXA: dual-energy X-ray absorptiometry; <sup>e</sup>ADP: plethysmography; <sup>f</sup>TOBEC: total body electrical conductivity, <sup>g</sup>GDM: gestational diabetes mellitus, <sup>h</sup> Birth weight > 3<sup>rd</sup> and 97<sup>th</sup> percentiles for gestational age and gender); Rate of GWG in midpregnancy or in late-pregnancy (kg per week).

**Table 2. Methodological characteristics of the selected publications.**

Characteristics	Total studies N (%)
Study design	
Prospective cohort	13 (72.2)
Retrospective cohort	2 (11.1)
Cross sectional	3 (16.7)
Indirect method	
DEXA <sup>a</sup>	7 (38.9)
ADP <sup>b</sup>	10 (55.6)
TOBEC <sup>c</sup>	1 (5.6)
Maternal exposure	
PG-BMI <sup>d</sup>	9 (50.0)
GWG <sup>e</sup>	4 (27.8)
Both (PG-BMI and GWG)	5 (22.2)
Offspring age	
< 1 month	8 (44.4)
≥ 1 month	10 (55.6)
Year of publication	
2005 to 2009	6 (33.3)
2010 to 2015	12 (66.7)
Sample size	
< 100	5 (27.8)
≥ 100	13 (72.2)

<sup>a</sup>DEXA: dual-energy X-ray absorptiometry; <sup>b</sup>ADP: plethysmography; <sup>c</sup>TOBEC: total body electrical conductivity; <sup>d</sup>PG-BMI: maternal prepregnancy body mass index, <sup>e</sup>GWG: gestational weight gain.

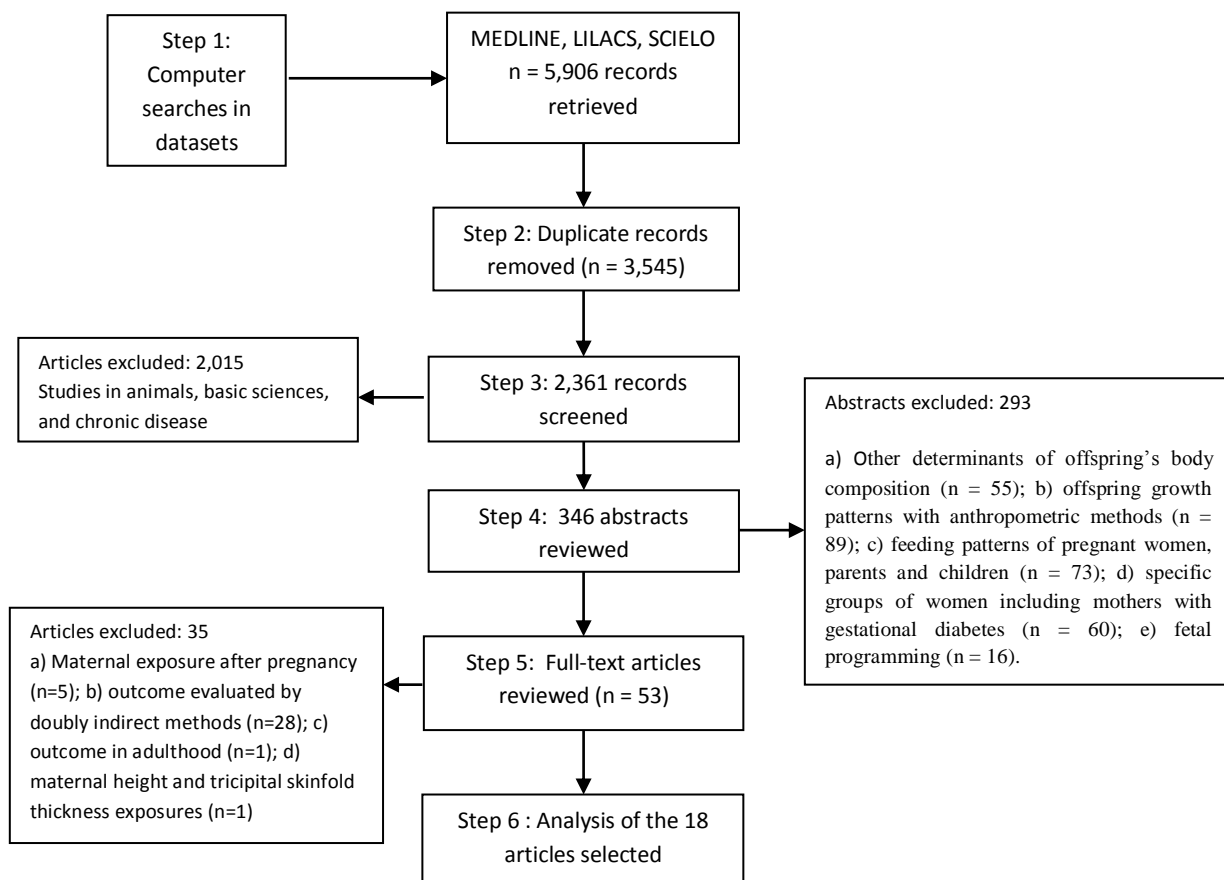


Figure 1. Flowchart for the process of selection of articles on maternal pre-pregnancy BMI and GWG offspring body composition in childhood, 2015. (BMI: body mass index; GWG gestational weight gain)

Study	Year	Prepregnancy BMI				SMD (95% CI)	% Weight
		< 25 kg/m <sup>2</sup>		≥ 25 kg/m <sup>2</sup>			
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)		
Sewell	2006	144	9.6 (4.3)	76	11.0 (4.7)	0.32 (0.04, 0.59)	11.85
Hull	2008	33	12.5 (4.2)	39	13.6 (4.3)	0.26 (-0.21, 0.72)	5.18
Hull	2011	210	11.7 (4.1)	96	13.6 (4.6)	0.45 (0.21, 0.69)	14.31
Au	2013	426	9.0 (4.2)	143	9.7 (4.7)	0.16 (-0.03, 0.35)	19.47
Carlsen	2014	80	8.8 (3.6)	231	11.2 (4.3)	0.58 (0.32, 0.84)	13.25
Tarvig	2014	56	21.3 (1.8)	67	21.6 (1.9)	0.15 (-0.21, 0.50)	8.18
Shapiro	2015	516	8.8 (3.8)	435	9.8 (4.0)	0.26 (0.13, 0.38)	27.77
Overall (I-squared = 35.1%, p = 0.160)						0.31 (0.19, 0.42)	100.00

Note: Weights are from random effects analysis

Standard mean difference (%)

Study	Year	Prepregnancy BMI				SMD (95% CI)	% Weight
		< 25 kg/m <sup>2</sup>		≥ 25 kg/m <sup>2</sup>			
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)		
Sewell	2006	144	331.0 (179.0)	76	406.0 (221.0)	0.39 (0.11, 0.67)	14.31
Hull	2008	33	414.1 (264.8)	39	448.3 (262.2)	0.13 (-0.33, 0.59)	6.13
Hull	2011	210	382.4 (165.7)	96	465.8 (196.1)	0.47 (0.23, 0.72)	17.52
Carlsen	2014	80	331.0 (163.0)	231	443.0 (212.0)	0.56 (0.30, 0.82)	16.19
Tarvig	2014	56	2325.0 (208.0)	67	2452.5 (286.4)	0.50 (0.14, 0.86)	9.53
Shapiro	2015	516	280.5 (143.2)	435	319.7 (156.3)	0.26 (0.13, 0.39)	36.33
Overall (I-squared = 27.7%, p = 0.227)						0.38 (0.26, 0.50)	100.00

Note: Weights are from random effects analysis

Standard mean difference (%)

Study	Year	Prepregnancy BMI				SMD (95% CI)	% Weight
		< 25 kg/m <sup>2</sup>		≥ 25 kg/m <sup>2</sup>			
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)		
Sewell	2006	144	2951.0 (406.0)	76	3032.0 (410.0)	0.20 (-0.08, 0.48)	17.06
Hull	2008	33	3310.5 (344.6)	39	3162.2 (313.4)	-0.45 (-0.92, 0.02)	12.22
Hull	2011	210	2826.5 (330.4)	96	2876.4 (379.8)	0.14 (-0.10, 0.39)	18.01
Carlsen	2014	80	3322.0 (371.0)	231	3332.0 (407.0)	0.03 (-0.23, 0.28)	17.69
Tarvig	2014	56	10914.0 (297.0)	67	11286.0 (420.1)	1.01 (0.63, 1.38)	14.48
Shapiro	2015	516	2830.7 (324.8)	435	2865.2 (352.6)	0.10 (-0.03, 0.23)	20.54
Overall (I-squared = 82.0%, p = 0.000)						0.18 (-0.07, 0.42)	100.00

Note: Weights are from random effects analysis

Standard mean difference (%)

Figure 2. Standardized mean differences in infant body composition by mother pre-pregnancy BMI group, 2015. (Underweight/normal: BMI <25 kg/m<sup>2</sup>; overweight/obese: BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup>)

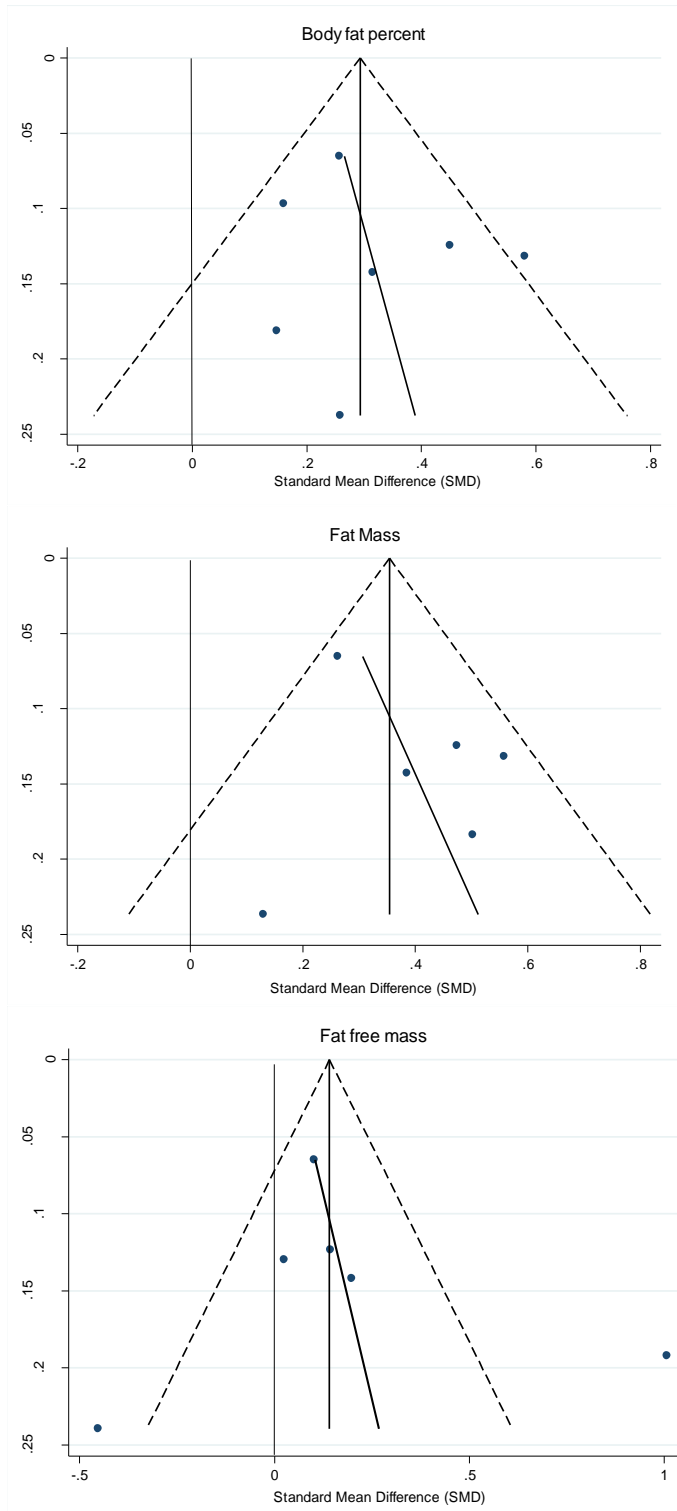


Figure 3. Offspring body fat percent, fat mass and fat free mass on pregnancy BMI's women  $<25\text{kg/m}^2$  versus  $\geq 25\text{kg/m}^2$  : Begg's funnel plot with pseudo 95% confidence limits and Egger's linear

**Supplementary Table S1. Maternal pre-pregnancy body mass index and offspring body composition in childhood**

Author	Maternal exposure	Offspring outcome	Measures of effect	Crude analyses	Adjusted analyses
<b>Studies that assessed body fat percent</b>					
Berkowitz et al <sup>34</sup> 2005	PG-BMI at high risk	BF% (pp) at 4 years	Mean (SD)	21.0 (6.2)	-
	low risk			20.3 (3.4)	-
	PG-BMI at high risk	BF% (pp) at 6 years	Mean (SD)/ $\beta$ (SE)	24.7 (11.8)	112.3 (77.4)
	low risk			18.8 (4.5) <sup>a</sup>	Reference
Sewell et al <sup>29</sup> 2006	PG-BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	BF% (pp) at 72 hours	Mean (SD)	9.6 (4.3)	-
	$\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>			11.0 (4.7) <sup>a</sup>	-
Burdette et al <sup>35</sup> 2006	PG-BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	HA (%) at 6 years	%/OR (95% CI)	30.8	0.95 (0.4; 2.1)
	<30 kg/m <sup>2</sup>			23.4	Reference
Hull et al <sup>5</sup> 2008	PG-BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	BF% (pp) at 35 days	Mean (SD)	12.5 (4.2)	-
	$\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>			13.6 (4.3) <sup>a</sup>	-
Hull et al <sup>6</sup> 2011	PG-BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	BF% (pp) at 24-48 hours	Mean (SD)	11.7 (4.1)	-
	25–30 kg/m <sup>2</sup>			13.0 (4.7)	-
	>30 kg/m <sup>2</sup>			14.6 (4.3)	-
Au et al <sup>27</sup> 2013	PG-BMI <18.5 kg/m <sup>2</sup>	BF% (pp) at 48 hours,	Mean (SD)/ $\beta$ (95% CI)	8.8 (4.1)	-0.2 (-1.5; 1.2)
	18–24 kg/m <sup>2</sup>			9.0 (4.2)	Reference
	25–29 kg/m <sup>2</sup>			9.9 (4.8)	1.2 (0.3; 2.1) <sup>a</sup>
	30 -34 kg/m <sup>2</sup>			9.0 (4.5)	-0.9 (-2.8; 0.9)
	>35 kg/m <sup>2</sup>			-	3.1 (0.7; 5.5) <sup>a</sup>
Carlsen et al <sup>28</sup> 2014	PG-BMI 18–24 kg/m <sup>2</sup>	BF% (pp) at 48 hours	Mean (SD)/ $\beta$ (95% CI)	8.8 (3.6) <sup>a</sup>	Reference
	$\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>			11.2 (4.3)	3.1 (2.0; 4.1)
Tanvig et al <sup>31</sup> 2014	PG-BMI 18–24 kg/m <sup>2</sup>	BF% (pp) at 2.5-3 years	Mean (95% CI)	21.3 (19.5; 23.1)	-
	$\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>			21.6 (19.4; 23.8)	-
Pereira et al <sup>38</sup> 2014	PG-BMI (kg/m <sup>2</sup> )	BF% (pp) at 72 hours,	$\beta$	0.2	-

**Supplementary Table S1. Maternal pre-pregnancy body mass index and offspring body composition in childhood**

Author	Maternal exposure	Offspring outcome	Measures of effect	Crude analyses	Adjusted analyses
	PG-BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>	BF% (pp) at 72 hours,	B	0.9	-
Shapiro et al <sup>30</sup> 2015	PG-BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	BF% (pp) at 48 hours	Mean (SD)	8.8 (3.8)	-
	25–29 kg/m <sup>2</sup>			9.4 (3.9)	-
	$\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>			10.1 (4.0)	-
	PG-BMI (kg/m <sup>2</sup> )	BF% (pp) at 48 hours	$\beta$ (95% CI)	0.2 (0.1; 0.2)	0.1 (0.04; 0.2)
Starling et al <sup>37</sup> 2015	PG-BMI (kg/m <sup>2</sup> )	BF% (pp) at 3 days	$\beta$ (95% CI)	-	0.1 (0.1; 0.2)
<b>Studies that assessed fat mass</b>					
Berkowitz et al <sup>34</sup> 2005	PG-BMI at high risk	FM (kg) at age 4 years	Mean (SD)	3.7 (1.6)	-
	low risk			3.2 (0.8)	-
	PG-BMI at high risk	FM (kg) at 6 years	Mean (SD)/ $\beta$ (SE)	6.7 (5.7)	0.3 (0.1) <sup>a</sup>
	low risk			3.8 (1.2) <sup>a</sup>	Reference
Sewell et al <sup>29</sup> 2006	PG-BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	FM (g) at 72 hours,	Mean (SD)	331 (179)	-
	$\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>			406 (221) <sup>a</sup>	-
Burdette et al <sup>35</sup> 2006	PG-BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	FM (kg) at 5 years	Mean (SD)/ $\beta$ (95% CI)	5.0 (0.2)	0.5 (0.02, 0.9)
	<30 kg/m <sup>2</sup>			4.5 (0.1) <sup>a</sup>	Reference
Gale et al <sup>32</sup> 2007	PG-BMI (kg/m <sup>2</sup> )	FMI (SDS) at 9 years, male	$\beta$ (95% CI)	0.2 (-0.04; 0.4)	0.3 (0.04; 0.5)
		FMI (SDS) at 9 years, female	$\beta$ (95% CI)	0.4 (0.3; 0.5)	0.4 (0.3; 0.6)
Lawlor et al <sup>33</sup> 2008	PG-BMI (SD)	FM (z-score) at 9-11 years	Mean <sup>c</sup> (95% CI)	0.3 (0.2; 0.3)	0.3 (0.2; 0.3)
Hull et al <sup>5</sup> 2008	PG-BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	FM (g) at 35 days	Mean (SD)	414.1 (264.2)	-
	$\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>			448.3 (262.2) <sup>a</sup>	-
Hull et al <sup>6</sup> 2011	PG-BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	FM (g) at 24-48 hours	Mean (SD)	382.4 (165.7)	-
	25–30 kg/m <sup>2</sup>			450.9 (216.3)	-
	>30 kg/m <sup>2</sup>			489.6 (158.7)	-
Carlsen et al <sup>28</sup> 2014	PG-BMI 18–24 kg/m <sup>2</sup>	FM (g) at 48 hours	Mean (SD)/ $\beta$ (95% CI)	331 (163)*	Reference

**Supplementary Table S1. Maternal pre-pregnancy body mass index and offspring body composition in childhood**

Author	Maternal exposure	Offspring outcome	Measures of effect	Crude analyses	Adjusted analyses
	≥30 kg/m <sup>2</sup>			443 (212)	135 (85; 186)
Pereira et al <sup>38</sup> 2014	PG-BMI (kg/m <sup>2</sup> )	FM (kg), at 72 hours	β	0.1	-
	PG-BMI ≥25 kg/m <sup>2</sup>	FM (kg), at 72 hours	β (95% CI)	0.5	0.1 (0.03; 0.2) <sup>a,b</sup>
Tanvig et al <sup>31</sup> 2014	PG-BMI 18–24 kg/m <sup>2</sup>	FM (kg) at 2.5-3 years	Mean (95% CI)	2.3 (2.1; 2.5)	-
	≥30 kg/m <sup>2</sup>			2.4 (2.2; 2.7)	-
Perng et al <sup>36</sup> 2014	PG-BMI per 5 kg/m <sup>2</sup>	FM (kg) at 6-10 years	β (95% CI)		0.9 (0.7; 1.1)
Shapiro et al <sup>30</sup> 2015	PG-BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	FM (g) at 48 hours	Mean (SD)	280.5 (143.2)	-
	25–29 kg/m <sup>2</sup>			306.7 (151.9)	-
	≥30 kg/m <sup>2</sup>			332.6 (159.6)	-
Starling et al <sup>37</sup> 2015	PG-BMI (kg/m <sup>2</sup> )	FM (g) at 3 days	β (95% CI)		5.2 (3.5; 6.9)
<b>Studies that assessed lean mass or fat-free mass</b>					
Berkowitz et al <sup>34</sup> 2005	PG-BMI at high risk	LM (kg) at 4 years	Mean (SD)	13.1 (1.5)	-
	low risk			12.2 (0.9) <sup>a</sup>	-
	PG-BMI at high risk	LM (kg) at 6 years	Mean (SD)	16.7 (1.9)	-
	low risk			15.6 (1.3) <sup>a</sup>	-
Sewell et al <sup>29</sup> 2006	PG-BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	FFM (g) at 72 hours	Mean (SD)	2951 (406)	-
	≥25 kg/m <sup>2</sup>			3023 (410)	-
Gale et al <sup>32</sup> 2007	PG-BMI, kg/m <sup>2</sup>	LMI (SDS) at 9 years male	β (95% CI)	0.2 (0.04; 0.4)	0.2 (-0.02; 0.4)
		LMI (SDS), at 9 years, female	β (95% CI)	0.2 (-0.1; 0.3)	0.1 (-0.1; 0.3)
Lawlor et al <sup>33</sup> 2008	PG-BMI (SD)	LM (z-score) at 9-11 years	Mean <sup>c</sup> (95% CI)	0.1 (0.1; 0.1)	0.1 (0.1; 0.1)
Hull et al <sup>5</sup> 2008	PG-BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	FFM (g) at 35 days	Mean (SD)	3310.5 (344.6)	-
	≥25 kg/m <sup>2</sup>			3162.2 (313.4) <sup>a</sup>	-
Hull et al <sup>6</sup> 2011	PG-BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	FFM (g) at 24-48 hours	Mean (SD)	2826.5 (330.4)	-
	25–30 kg/m <sup>2</sup>			2903.3 (407.4)	-



**Supplementary Table S1. Maternal pre-pregnancy body mass index and offspring body composition in childhood**

Author	Maternal exposure	Offspring outcome	Measures of effect	Crude analyses	Adjusted analyses
	>30 kg/m <sup>2</sup>			2833.6 (332.1)	-
Carlsen et al <sup>28</sup> 2014	PG-BMI 18–24 kg/m <sup>2</sup>	FFM (g) at 48 hours	Mean (SD)/β (95% CI)	3322 (371)	Reference
	≥30 kg/m <sup>2</sup>			3332 (487)	28 (-69; 125)
Tanvig et al <sup>31</sup> 2014	PG-BMI 18–24 kg/m <sup>2</sup>	FFM (kg) at 2.5-3 years	Mean (95% CI)	10.9 (10.6; 11.2)	-
	≥30 kg/m <sup>2</sup>			11.2 (10.8; 11.7)	-
Pereira et al <sup>38</sup> 2014	PG-BMI (kg/m <sup>2</sup> )	FFM (kg), at 72 hours	β	0.01	-
	PG-BMI ≥25 kg/m <sup>2</sup>	FFM (kg), at 72 hours	β (95% CI)	0.01	0.3 (0.1; 0.4) <sup>a,b</sup>
Shapiro et al <sup>30</sup> 2015	PG-BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	FFM (g) at 48 hours	Media (SD)	2830.7 (324.8)	-
	25–29 kg/m <sup>2</sup>			2877.0 (366.7)	-
	≥30 kg/m <sup>2</sup>			2853.3 (33.8)	-
Starling et al <sup>37</sup> 2015	PG-BMI (kg/m <sup>2</sup> )	FFM (g) at 3 days	β (95% CI)		7.7 (4.5; 10.9)

PG-BMI: pre-gestational body mass index; GWG: gestational weight gain; high risk group: PG-BMI greater than the 66<sup>th</sup> percentile or lower than the 33<sup>rd</sup> percentile; kg: kilogram; m<sup>2</sup>: squared meter. Outcome: BF%: body fat percent; FM: fat mass; LM: lean mass; FMI: fat mass index (kg/m<sup>2</sup>); LMI: lean mass index (kg/m<sup>2</sup>); FFM: fat-free mass; HA: high adiposity; g: gram; pp percentage point; SDS: standard deviation score; SD: standard deviation; SE: standard error; β: beta coefficient ; OR: odd ratio; 95% CI: 95% confidence interval; <sup>a</sup> p-value: statistically significant; <sup>b</sup> in males; <sup>c</sup> mean difference

**Supplementary Table S2. Maternal gestational weight gain with and offspring body composition in childhood.**

Author	Maternal exposure	Offspring outcome	Measures of effect	Crude analyses	Adjusted analyses	
<b>Studies that assessed body fat percent</b>						
Hull et al <sup>6</sup> 2011	GWG (kg)	BF% (pp) at 24-48 hours	Mean (SD)	12.3 (4.4)	-	
	GWG/PG-BMI 18–24 kg/m <sup>2</sup>	BF% (pp) at 24-48 hours	Mean (SD)	11.7 (4.1)	11.2 (0.5) <sup>d</sup>	
					11.8 (0.5) <sup>e</sup>	
	PG-BMI 25–29 kg/m <sup>2</sup>				13.0 (4.7)	9.2 (1.1) <sup>c,d</sup>
						13.7 (0.7) <sup>c,e</sup>
PG-BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup>				14.6 (4.3)	14.6 (1.4) <sup>d</sup> 14.2 (0.8) <sup>c,e</sup>	
Josefson et al <sup>41</sup> 2013	Adequate GWG	BF% (pp) at 72 hours	Mean (SD)	10.7 (2.8) <sup>c</sup>	-	
	Excessive GWG			13.9 (3.3)	-	
Henriksson et al <sup>40</sup> 2014	Inadequate GWG	BF% (pp) at 2-11 days	Mean (SD)	11.1 (4.1) <sup>c</sup>	-	
	Adequate GWG			11.9 (4.1)	-	
	Excessive GWG			13.0 (3.8)	-	
Sewell et al <sup>29</sup> 2006	GWG (lb)/PG-BMI ≥25 kg/m <sup>2</sup>	BF% (pp) at 72 hours	r	0.4 <sup>a</sup>	-	
Au et al <sup>27</sup> 2013	GWG (kg)	Difference in BF%	β ( 95% CI)		0.1 (0.1 a 0.2) <sup>c</sup>	
Starling et al <sup>37</sup> 2015	GWG (kg)	BF% (pp) at 3 days	β ( 95% CI)		0.6 (0.4; 0.7)	
<b>Studies that assessed fat mass</b>						
Crozier et al <sup>39</sup> 2010	GWG (kg)	FM (kg <sup>2</sup> ), at birth	β (95% CI)	0.1 (0.0; 0.1)	-	
		at 4 years		-0.01 (-0.1; 0.1)	0.0 (-0.1; 0.1)	
		at 6 years		0.1 (-0.0; 0.1)	0.1 (-0.0; 0.1)	
	Inadequate GWG	FM (kg <sup>2</sup> ) at birth	β (95% CI)	-0.1 (-0.3; 0.1)	-0.1 (-0.3; 0.1)	

**Supplementary Table S2. Maternal gestational weight gain with and offspring body composition in childhood.**

Author	Maternal exposure	Offspring outcome	Measures of effect	Crude analyses	Adjusted analyses
	Excessive GWG			0.1 (-0.0; 0.3)	0.2 (0.0; 0.3)
	Inadequate GWG	FM (kg <sup>2</sup> ) at 4 years	β (95% CI)	0.2 (-0.1; 0.4)	0.2 (-0.1; 0.4)
	Excessive GWG			0.2 (0.0; 0.4)	0.1 (-0.0; 0.3)
	Inadequate GWG	FM (kg <sup>2</sup> ) at 6 years	β (95% CI)	0.2 (-0.1; 0.4)	0.2 (-0.1; 0.4)
	Excessive GWG			0.4 (0.2; 0.5)	0.3 (0.1; 0.5)
Gale et al <sup>32</sup> 2007	GWG (kg), SDS	FMI (SDS) male	β (95% CI)	0.1 (-0.1; 0.3)	0.1 (-0.1; 0.3)
		FMI (SDS) female	β (95% CI)	0.01 (-0.2; 0.2)	0.1 (-0.0; 0.3)
Henriksson et al <sup>40</sup> 2014	Inadequate GWG	FM (g) at 2-11 days	β (95% CI)	-54 (-111; 4)	-30 (-78; 18)
	Excessive GWG			55 (10; 100)	37 (-1; 75)
Perng et al <sup>36</sup> 2014	GWG-BMI per 5 kg/m <sup>2</sup>	FM (kg) at 6-10 years	β (95% CI)		0.3 (0.1; 0.5)
Hull et al <sup>6</sup> 2011	GWG (kg)	FM (g) at 24-48 hours	Mean (SD)	408.5 (179.7)	-
	GWG/PG-BMI 18–24 kg/m <sup>2</sup>	FM (g) at 24-48 hours	Mean (SD)	382.4 (165.7)	355.5 (20.1) <sup>c,d</sup>
	PG-BMI 25–29 kg/m <sup>2</sup>			450.9 (216.3)	388.90 (21.9) <sup>e</sup>
	PG-BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup>				303.6 (46.1) <sup>c,d</sup>
					484.40 (28.8) <sup>c,e</sup>
				489.6 (158.7)	472.9 (56.0) <sup>d</sup>
					486.40 (33.5) <sup>c,e</sup>
Josefson et al <sup>41</sup> 2013	Sufficient GWG	FM (g) at 72 hours	Mean (SD)	348 (103) <sup>c</sup>	-
	Excessive GWG			525 (178)	-
Henriksson et al <sup>40</sup> 2014	Inadequate GWG	FM (g) at 2-11 days	Mean (SD)	384 (178)	-
	Sufficient GWG			438 (186)	-
	Excessive GWG			493 (177)	-

**Supplementary Table S2. Maternal gestational weight gain with and offspring body composition in childhood.**

Author	Maternal exposure	Offspring outcome	Measures of effect	Crude analyses	Adjusted analyses
Sewell et al <sup>29</sup> 2006	GWG (lb)/PG-BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	FM (g) at 72 hours	r	0.12 <sup>b</sup>	-
Estampador et al <sup>43</sup> 2014	Midpregnancy GWG	FM (z-score) at 4 months	r (95% CI)	0.4 (0.04; 0.7) <sup>f</sup>	-
	Late-pregnancy GWG			-0.02 (-0.4; 0.7)	-
Starling et al <sup>37</sup> 2015	GWG (kg)	FM (g) at 3 days,	β (95% CI)		24.0 (17.4; 30.5)
<b>Studies that assessed fat-free mass or lean mass</b>					
Crozier et al <sup>39</sup> 2010	GWG (kg)	FFM (kg), at birth	β (95% CI)	0.01 (-0.03; 0.1)	-
		at 4 years		0.01 (-0.03; 0.1)	0.04 (-0.01; 0.1)
		at 6 years		-0.01 (-0.1; 0.04)	-0.01 (-0.1; 0.1)
	Inadequate GWG	FFM (kg) at birth	β (95% CI)	-0.03 (-0.2; 0.1)	-0.04 (-0.2; 0.1)
		Excessive GWG		0.02 (-0.1; 0.1)	0.1 (-0.1; 0.2)
	Inadequate GWG	FFM (kg) at 4 years	β (95% CI)	0.1 (-0.1; 0.2)	0.2 (-0.1; 0.4)
		Excessive GWG		0.1 (-0.1; 0.2)	0.1 (-0.03; 0.3)
	Inadequate GWG	FFM (kg) at 6 years	β (95% CI)	0.1 (-0.1; 0.2)	0.03 (-0.1; 0.2)
		Excessive GWG		0.1 (-0.1; 0.2)	0.03 (-0.1; 0.2)
	Gale et al <sup>32</sup> 2007	GWG (kg), SDS	LMI (SDS), male	β (95% CI)	-0.1 (-0.2; 0.1)
female			β (95% CI)	-0.02 (-0.2; 0.2)	0.01 (-0.2; 0.2)
Henriksson et al <sup>40</sup> 2014	Inadequate GWG	FFM (g) at 2-11 days,	β (95% CI)	-152 (-263; -41)	-13 (-77; 51)
	Excessive GWG			101 (15; 187)	39 (-12; 89)
Hull et al <sup>6</sup> 2011	GWG (kg)	FFM (g) at 24-48 hours	Mean (SD)	2842.2 (346.8)	-
	GWG/PG-BMI 18-24 kg/m <sup>2</sup>	FFM (g) at 24-48 hours	Mean (SD)	2826.5 (330.4)	2758.7 (32.8) <sup>d</sup>

**Supplementary Table S2. Maternal gestational weight gain with and offspring body composition in childhood.**

Author	Maternal exposure	Offspring outcome	Measures of effect	Crude analyses	Adjusted analyses
					2856.60 (35.7) <sup>e</sup>
	PG-BMI 25–29 kg/m <sup>2</sup>			2903.3 (407.4)	2839.7 (75.3) <sup>d</sup>
					2968.80 (47.0) <sup>e</sup>
	PG-BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup>			2833.6 (332.1) <sup>b</sup>	2792.5 (91.5) <sup>c</sup>
					2913.20 (54.7)
Josefson et al <sup>41</sup> 2013	Sufficient GWG	FFM (g), at 72 hours	Mean (SD)	2898 (327)	-
	Excessive GWG			3174 (415)	-
Henriksson et al <sup>40</sup> 2014	Inadequate GWG	FFM (g), at 2-11 days	Mean (SD)	2986 (343)	-
	Sufficient GWG			3138 (328)	-
	Excessive GWG			3239 (364)	-
Sewell et al <sup>29</sup> 2006	GWG (lb)/PG-BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	FFM (g) at 72 hours	r	0.20 <sup>c</sup>	0.19
	≥25 kg/m <sup>2</sup>			0.08	-
Estampador et al <sup>43</sup> 2014	Midpregnancy GWG	FFM (z-score) at 4 months	r (95% CI)	0.1 (-0.3; 0.4) <sup>f</sup>	-
	Late-pregnancy GWG			0.4 (0.01; 0.6)	-
Starting et al <sup>37</sup> 2015	GWG (kg)	FFM (g) at 3 days	β (95% CI)		34.0 (21.4; 46.6)

GWG: gestational weight gain; PG-BMI: pre-gestational body mass index; kg: kilogram ; m<sup>2</sup>: squared meter; lb ; pp percentage point; Outcome: BF%: body fat percent; FM: fat mass; LBM: lean body mass; FMI: fat mass index (kg/m<sup>2</sup>); LBMI: lean body mass index (kg/m<sup>2</sup>); FFM: fat-free mass; g: gram; SDS: standard deviation score; SD: standard deviation; SE: standard error; β: beta coefficient ; 95% CI: 95% confidence interval; r = correlation. <sup>a</sup> p-value = 0.003; <sup>b</sup> p-value = 0.02; <sup>c</sup>p-value: statistically significant; <sup>d</sup> Adequate GWG, <sup>e</sup>GWG Excessive GMG, Inadequate GMG by IOM<sup>26</sup>, <sup>f</sup> Spearman partial correlation coefficients and 95% CIs.

**2. ARTIGO ANALITICO**  
**Aceito por *Maternal & Child Nutrition***

**Relationship between maternal pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain  
and childhood fatness at 6-7 years by air displacement plethysmography**

Helen CASTILLO MD, MSc; Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil; Post Graduate Program of Epidemiology, Federal University of Pelotas

Iná S. SANTOS MD, PhD; Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil; Department of Social Medicine. Post Graduate Program of Epidemiology, School of Medicine, Federal University of Pelotas

Alicia MATIJASEVICH MD, PhD; São Paulo, Brazil; Department of Preventive Medicine, School of Medicine, University of São Paulo

Corresponding author and reprint request: Helen Castillo Laura. Tel.: +55 53 32841300; fax: +55 53 32841300. Rua Marechal Deodoro 1160, Pelotas, RS 96020-220 Brazil. E-mail address: [helenclaura@gmail.com](mailto:helenclaura@gmail.com) (H. Castillo).

The corresponding author has full access to all aspects of the research and writing process, and takes final responsibility for the paper.

## **Abstract**

This study aims to investigate the effect of maternal pre-pregnancy body mass index (BMI) and gestational weight gain (GWG) on offspring body composition. In this prospective cohort study, offspring body composition at 6 years of age was obtained through air displacement plethysmography. Linear regression was used to obtain crude and adjusted coefficients. Information regarding offspring body composition and maternal pre-pregnancy BMI was available for 3156 children and on offspring body composition and GWG for 3129 children. There was a direct association of maternal pre-pregnancy BMI and GWG with offspring's fat mass (FM), fat-free mass (FFM), fat mass index (FMI), fat-free mass index (FFMI) and body fat percent (BF%) in crude and adjusted analyses. After adjustment for co-variables, for each  $\text{kg m}^{-2}$  of maternal pre-pregnancy BMI increase, there was a mean increment of 0.13 kg in the offspring FFM,  $0.06 \text{ kg m}^{-2}$  in FFMI, 0.11 kg in FM,  $0.07 \text{ kg m}^{-2}$  in FMI and 0.18% in BF%. For each kilogram of maternal GWG increase, there was a mean increment of 0.08 kg in offspring's FM,  $0.05 \text{ kg m}^{-2}$  in FMI, 0.04 kg in FFM,  $0.01 \text{ kg m}^{-2}$  in FFMI and 0.18% in BF%. Mothers with a higher pre-pregnancy BMI or GWG tend to have children with greater adiposity at age 6 years. Fetal overnutrition is more likely among mothers with greater BMI during pregnancy; as a consequence, it can accelerate the childhood obesity epidemic.

**Keywords:** body composition, pregnancy, children, fatness, women's weight, weight gain.



### **Key messages**

- Children of obese women before pregnancy have more adiposity at the age of 6 years than those of normal-weight women.
- The greater the level of maternal education the greater the effect of maternal pre-pregnancy BMI on offspring's adiposity.
- Children of women who gained an excessive amount of weight during pregnancy have more adiposity at the age of 6 years than those of women who gained adequate amount of weight.

## Introduction

The increase in overweight and obesity prevalence observed in low and middle income countries has been recognized as an important public health problem (Adair *et al.* 2013). Maternal pre-pregnancy body mass index (BMI) and/or excessive gestational weight gain (GWG) have been linked to maternal risks during pregnancy, including metabolic dysregulation and adverse outcomes for obstetrical care and delivery (Cerdergren *et al.* 2008). Several observational studies assessed the association between maternal pre-pregnancy obesity and increased risk of obesity in the offspring during childhood (Mesman *et al.* 2009; Whitaker 2004) and adulthood (Tequeanes *et al.* 2009; Laitinen *et al.* 2001). Some of the studies that investigated the role of maternal excessive GWG on obesity in the offspring suggested that excessive GWG might prenatally program body fatness on childhood (Olson *et al.* 2009), adolescence (Oken *et al.* 2008) and adulthood (Mamun *et al.* 2009). Others found no effect of maternal GWG on obesity during childhood (Catalano *et al.* 1995) or adulthood (Koupil & Toivanen 2008).

Most of the studies conducted on children assessed the nutritional status through bioelectrical impedance and anthropometric measurements; however, these methods do not take into account the accumulation of fat-free mass (FFM) during childhood growth (Wells & Fewtrell 2006). A handful of studies assessed body composition in neonates (Au *et al.* 2013; Hull *et al.* 2008; Hull *et al.* 2011; Sewell *et al.* 2006) and children (Burdette *et al.* 2006; Gale *et al.* 2007) through indirect methods such as air displacement plethysmography (ADP), dual energy X-ray absorptiometry (DXA), and body electrical conductivity (TOBEC); the investigators then evaluated the variability in the composition of FFM based on a two-or three-compartment model (Wells 2006). These studies reported a weak association between maternal pre-pregnancy BMI and the increase in offspring obesity; whereas the effect of

maternal GWG on offspring body composition remains unclear (Hull *et al.* 2011; Gale *et al.* 2007; Crozier *et al.* 2010). Therefore, the aim of the present study was to investigate the relationship between maternal pre-pregnancy BMI and GWG on offspring fat mass (FM), fat mass index (FFI), body fat percent (BF%), fat-free mass (FFM), and fat-free mass index (FFMI) assessed by ADP using data from the 2004 Pelotas birth cohort study.

## **Methods**

In Pelotas city, Rio Grande do Sul State (Brazil), a third population-based birth cohort study was initiated in 2004. All mothers who resided in the urban area of Pelotas or in the adjacent neighborhood of Jardim América (part of the municipality of Capão do Leão) were approached for recruitment and interview within 24 hours of delivery. All five maternity hospitals were visited daily and the mothers were interviewed via a standardized questionnaire by trained fieldworkers (perinatal study). Demographic, socioeconomic, reproductive, behavioral, prenatal care, gestational and pre-gestational morbidities, and newborn characteristics were investigated (Santos *et al.* 2011). A total of 4,231 live births (99.2% of all the eligible births) were included and followed-up at 3 months and at 1, 2, 4 and 6 years of age, with 95.7%, 94.3%, 93.5%, 92.0% and 90.2% response rates, respectively. Current analysis used data collected at the perinatal study and the fifth follow up, when children were 6 years old (Santos *et al.* 2011; Santos *et al.* 2014).

### **Maternal variables**

The main exposure variables were maternal pre-pregnancy BMI and GWG. Maternal pre-pregnancy BMI was calculated as weight (kg) at the beginning of pregnancy divided by height in square meters (m<sup>2</sup>). Maternal weight at the beginning of pregnancy was extracted

from the prenatal record or, when absent, by self-report. Maternal height was measured in the household, at the first follow-up visit, three months after delivery. BMI was classified into four categories: underweight ( $< 18.5 \text{ kg m}^{-2}$ ), normal weight ( $18.5\text{--}24.9 \text{ kg m}^{-2}$ ), overweight ( $25.0\text{--}29.9 \text{ kg m}^{-2}$ ), and obese ( $> 30.0 \text{ kg m}^{-2}$ ) (Institute of Medicine 2009).

Maternal GWG was calculated as the difference between pre-pregnancy weight and the last recording of weight just before delivery. GWG was categorized according to the Institute of Medicine (IOM) guidelines as inadequate, adequate, or excessive. Women in the underweight category should have a goal of 12.5 to 18.0 kg weight gain during pregnancy; those with normal BMI, 11.5 to 16.0 kg; overweight, 7.0 to 11.5 kg; and obese, 5.0 to 9.0 kg. Adequate weight gain for preterm and post-term pregnancies was calculated using the expected weekly weight gain (Institute of Medicine 2009). Women below the lower limit were classified as inadequate; those within the range were classified as adequate; and those above the higher limit were classified as excessive GWG (Institute of Medicine 2009).

Other maternal covariates obtained from the perinatal study included: family monthly income at birth (in quintiles), schooling at birth, skin color (white, black, mulatto/brown, mixed, or others), smoking and alcohol consumption during the pregnancy, parity, age, and history of arterial hypertension and diabetes mellitus.

### **Children's variables**

Estimates of offspring body composition were obtained through ADP. The FMI and FFMI in  $\text{kg m}^{-2}$  were calculated based on FM in kilograms or FFM in kilograms and height in square meters ( $\text{m}^2$ ). The indexed parameters have the advantage of taking into account the child height, what improves the sensitivity to detect changes in body composition measurements. Same-height children can have different percentages of FM due to different

absolute amounts of FM but equivalent amounts of FFM or different absolute amounts of FFM and same amounts of FM (Wells et al. 2002). BF% was directly provided by ADP and corresponded to the total mass of fat divided by total body mass multiplied by 100. Weight was measured with a high precision scale with 0.01 kg resolution (model BWB-627-A, Tanita, Tokyo, Japan). The Harpenden Stadiometer with 1 cm of precision was used for height measurements. Child sex and gestational age at birth (< 37, 37-41, and > 41 weeks) were collected at birth. Gestational age was estimated using an algorithm proposed by the National Center for Health Statistics (NCHS) based on the last menstrual period (Martin *et al.* 2005). If the birth weight, length, and head circumference were inconsistent with the normal curves for the gestational age calculated, or if the date of the last menstrual period was unknown (Fenton 2003), then gestational age was determined using the Dubowitz method (Dubowitz *et al.* 1970) which was performed on almost all newborns.

### **Statistical analyses**

Analyses were carried out using Stata software, v. 12.0 (StataCorp, College Station, Texas, USA). Descriptive statistics were calculated for all basic variables that compared children included in the analyses with those lost to follow-up or with missing information on body composition and/or maternal pre-pregnancy BMI and GWG. The chi-square test and analysis of variance (ANOVA) assessed differences in characteristics between these groups. For comparison of offspring mean FM, FFM, and BF%, according to maternal pre-pregnancy BMI and GWG, the one-way ANOVA test for homogeneous variances and the ANOVA test for linear trend were used. Linear regression was used to obtain crude and adjusted coefficients on offspring FM, FMI, FFM, FFMI and BF%. Adjusted analyses were conducted according to a hierarchical analytical model constructed in three levels. Family income, maternal schooling,

maternal skin color, maternal age, parity, pre-gestational arterial hypertension, pre-gestational diabetes, and pre-pregnancy BMI composed the 1<sup>st</sup> level. The 2<sup>nd</sup> level comprised maternal characteristics (smoking and alcohol consumption during pregnancy, history of pre-gestational arterial hypertension and diabetes mellitus, history of pregnancy-induced arterial hypertension, history of gestational diabetes, and maternal GWG) as well as child characteristics at birth (gestational age, weight and sex). In the 3<sup>rd</sup> level, there were the outcomes of interest: offspring FM, FMI, FFM, FFMI or BF%, at six years of age. The effect of the maternal pre-pregnancy BMI was adjusted for variables of the first level. The effect of GWG was controlled for variables of the first and second levels. Interaction between pre-pregnancy BMI and maternal schooling over offspring FM, FMI and BF% was identified. The adjustment to the interaction term was included in the final multivariable model by using the MFPIgen command (a STATA command that permits to analyze all covariates as potential confounding factors, to select the confounder model at the 5% significance level, and to identify interaction between two variables (Royston & Sauerbrei 2008)). The regression models included a continuous-by-continuous interaction of the predictor variable with the interaction term (pre-pregnancy BMI and maternal schooling).

The study protocol was approved by the Medical Ethics Committee of the Federal University of Pelotas. A written informed consent was obtained from the mothers before every follow-up.

## **Results**

Information on offspring body composition and maternal pre-pregnancy BMI was available for 3,156 children, and on offspring body composition and maternal GWG for 3,129 children. Table 1 compares maternal and child characteristics of the children included in the

analyses, excluding those with incomplete data. More than 70% of children from all the categories of the baseline characteristics were available for the current analyses. The exceptions were preterm and low birth weight children, those born to less educated mothers, and those from families with low monthly income for whom the follow up rates were lower.

Table 2 shows the means of offspring FM, FFM, FMI, FFMI, and BF% for maternal pre-pregnancy BMI categorized into four groups, as well as for the maternal GWG categories and for GWG by maternal pre-pregnancy BMI groups separately. There were direct associations between maternal pre-pregnancy BMI and GWG with offspring FM, FFM, FMI, FFMI, and BF%. The offspring FM, FFM, FMI, FFMI, and BF% increased with the increase of maternal pre-pregnancy BMI and GWG. Children from mothers with normal pre-pregnancy BMI or overweight who gained excessive weight during pregnancy were found to have higher FM, FFM, and FMI, compared to children of mothers at the same pre-pregnancy BMI who gained sufficient weight. Excessive maternal weight gain was associated with higher offspring FFMI only among children from mothers with normal pre-pregnancy BMI.

Table 3 and Figure 1 show results of the multivariable regression analyses for offspring body composition variables taking maternal pre-pregnancy BMI and GWG as continuous variables. There was a direct association between maternal pre-pregnancy BMI and GWG with offspring FM, FFM, FMI, FFMI, and BF% in crude and adjusted analyses. After adjustment for confounders, for each  $\text{kg m}^{-2}$  of maternal pre-pregnancy BMI increase, there was a mean increment of 0.13 kg in the child's FFM and 0.06  $\text{kg m}^{-2}$  in FFMI. For each kg of GWG increase there was a mean increment of 0.08 kg in offspring FM, 0.05  $\text{kg m}^{-2}$  in FMI, 0.04 kg in FFM, 0.01  $\text{kg m}^{-2}$  in FFMI, and of 0.18% in BF%. The greater the level of maternal

education, the greater the effect of maternal pre-pregnancy BMI on offspring FM, FMI and BF%.

Maternal excessive weight gain was associated with greater offspring FM, FMI, FFM, and BF% (Table 4): taking maternal sufficient GWG as the category of reference (child's mean FM = 5.5 kg) there was a mean difference in FM of +1.01 kg (0.71, 1.32) among children from mothers with excessive GWG. The FMI of children from mothers who gained excessive weight was in average 0.57 kg m<sup>-2</sup> (0.38, 0.75) greater than the FMI of children from mothers who gained sufficient weight (Table 4).

## Discussion

In this prospective study, maternal pre-pregnancy BMI and GWG were associated with FM, FMI, FFM, and BF% in offspring at six years of age. The linear multivariable regression models showed that offspring FM, FMI, FFM, FFMI, and BF% were more strongly associated with maternal pre-pregnancy BMI than with GWG.

The children born to overweight or obese mothers before pregnancy presented higher amount of FM than children born to normal or underweight mothers. Two previous studies showed a positive association of maternal pre-pregnancy BMI with FM in childhood (Lawlor *et al.* 2008; Berkowitz *et al.* 2005) and one in infancy (Sewell *et al.* 2006). The effect size of maternal pre-pregnancy BMI on offspring FM in the present study ( $\beta = 0.22$  kg) was similar to that reported by Berkowitz *et al.* (2005) ( $\beta = 0.27$  kg) at 6 years of age and by Lawlor *et al.* (2008) ( $\beta = 0.25$  kg) among children aged 9 to 11 years. Similarly, in regard to BF%, the present results are in agreement with the reports of three studies, two of infants (Hull *et al.* 2008; Sewell *et al.* 2006) and one with 6-year-old children (Berkowitz *et al.* 2005).



A prospective study by Gale *et al.* (2007) showed a direct association between pre-pregnancy BMI and FMI after stratifying by sex. The present study found the same direct association but no differences by sex. Children of Gale's study were 9 years old and had probably passed the timing of adiposity rebound; this can explain the greater fatness observed in girls compared to boys. Similarly, with univariate analysis, the association between maternal pre-pregnancy BMI and offspring FFM was observed by Hull *et al.* (2008) in neonates and by Berkowitz *et al.* (2005) in 4- and 6-year old children. In a study by Lawlor *et al.* (2008), the regression coefficients in crude ( $\beta = 0.09$  kg) and adjusted ( $\beta = 0.10$  kg) analyses were identical to the results ( $\beta = 0.10$  kg) of the present study. The correlation between maternal pre-pregnancy BMI and offspring FFMI is different from the results reported by Gale *et al.* (2007) that did not find any association.

In the current study, a positive interaction was found between pre-pregnancy BMI and maternal education in regard to childhood obesity. Offspring FM, FMI and BF% was particularly higher among those from obese mothers with 15 years of formal education. The authors did not find any other study in the literature that reported such an interaction. No interaction was observed between pre-pregnancy BMI and maternal education over offspring FFM and FFMI. Previous studies that investigated the effect of maternal education over offspring body composition found negative association (Schnurbein *et al.* 2001), lack of association (Burdette *et al.* 2006) or positive association with offspring adiposity (Leary *et al.* 2006; Zanini *et al.* 2014).

In this study, a direct relationship between maternal GWG and offspring body composition indicators was found. Hull *et al.* (2011) reported an interaction between GWG and pre-pregnancy BMI (greater adiposity among children from overweight mothers with

excessive GWG compared to children from overweight mothers with sufficient GWG). In the current study no interaction between GWG and pre-pregnancy BMI was found.

Methodological issues may explain at least part of the differences observed in the studies results. All of the published studies were conducted in high-income countries as the United States (Hull *et al.* 2008; Hull *et al.* 2011; Sewell *et al.* 2006; Berkowitz *et al.* 2005; Burdette *et al.* 2006), United Kingdom (Gale *et al.* 2007; Lawlor *et al.* 2008; Crozier *et al.* 2010), and Australia (Au *et al.* 2013). To the authors knowledge this is the first analysis of such associations in a middle-income country. The Pelotas 2004 birth cohort has the advantage of including a large sample of children with maternal anthropometric measurements (pre-pregnancy BMI and maternal GWG), whereas most of the studies were composed by smaller samples (Hull *et al.* 2008, Hull *et al.* 2011, Sewell *et al.* 2006, Berkowitz *et al.* 2005, Burdette *et al.* 2006, Crozier *et al.* 2010). Except three studies (Sewell *et al.* 2006; Au *et al.* 2013; Burdette *et al.* 2006), all others selected only Caucasian participants. Our study included a mixed sample, as is the ethnic profile of the Brazilian population. Most of the studies analyzed maternal overweight and/or obesity as a categorical variable. Our study explored the effect of pre-pregnancy BMI and GWG as continuous variables. According to the offspring age when body composition was assessed, some studies included newborns (Hull *et al.* 2008; Hull *et al.* 2011; Sewell *et al.* 2006; Au *et al.* 2013), and others, children aged 4-11 years old. Also, the methods used for assessment of body composition included DXA in four studies (Gale *et al.* 2007; Lawlor *et al.* 2008; Berkowitz *et al.* 2005; Burdette *et al.* 2006), ADP in three [Hull *et al.* 2008; Hull *et al.* 2011; Au *et al.* 2013), and TOBEC in one (Sewell *et al.* 2006).

This study has strengths and limitations. The principal strength is the high follow-up rate (90.2%) of the cohort participants at 6 years of age, thus allowing the extrapolation of

the present results to the population of Pelotas as well as to other populations with similar economic and socio-cultural contexts. Anthropometric measurements were carried out with standard methodology and trained fieldworkers performed the equipment management. Also, one of the major strengths of the study was that children's body composition was measured using a reference method. A limitation of the study was the use of maternal self-reported weight before pregnancy or the record of weight at the first prenatal visit, which can lead to some degree of classification error in the exposures. Although self-reported maternal weight has a high correlation with weight measurement (Stevens-Simon *et al.* 1992), women generally underestimate their own weight (Yu *et al.* 1992). In addition gestational age at beginning of prenatal care can vary among women. However, self-reported pre-pregnancy weight and measured weight at first prenatal visit resulted in an identical category classification of pre-pregnancy BMI (Holland *et al.* 2013). Additionally, 98% of the mothers from the Pelotas 2004 cohort attended antenatal care, most of them (72.3%) starting at the first trimester of pregnancy (Victora *et al.* 2014).

Maternal gestational as well as pre-gestational diabetes mellitus is one of the known risk factors for offspring adiposity and is also associated with maternal obesity. According to the intrauterine overnutrition hypothesis, high maternal plasma concentrations of glucose, free fatty acids, and amino acids are more likely among mothers with greater BMI during pregnancy, and consequently, fetal overnutrition (Armitage *et al.* 2008, Burdette *et al.* 2006). We conducted sensitivity analyses excluding this group of mothers but no difference was observed in the coefficients, possibly due to the small number of mothers with diabetes in our sample (N= 13).

## **Conclusion**

The impact of maternal BMI and GWG on offspring body composition was demonstrated through associations with linear trends, which strengthens the hypothesis of a causal relationship based on the biological gradient observed. The results of this study increases understanding of the direct effect of maternal obesity on the developing child, the fetal over-nutrition hypothesis, and the transgenerational cycle of obesity.

Data from the three population-based birth cohorts in Pelotas show that the mean pre-pregnancy BMI increased from 22.7 kg m<sup>-2</sup> in 1982 to 22.8 in 1993, and then to 24.2 in 2004 (Victora *et al.* 2008). There was a marked increase in maternal pre-pregnancy obesity prevalence during the 22-year period (from 4.4% in 1982 to 4.9% in 1993, and then 10.7% in 2004) (Victora *et al.* 2008). In addition, compared to mothers during the time points of 1982 and 1993, 2004 mothers gained an average of 660 grams more than 1982 mothers and 800 grams more than 1993 mothers during pregnancy (Victora *et al.* 2008). In such a scenario, effective strategies for prevention of the transgenerational cycle of obesity are limited. Women should not only be within a normal BMI range when they conceive but should also gain within the ranges recommended by the IOM guidelines. Although the effect of maternal pre-pregnancy BMI on the child adiposity is stronger than the effect of GWG, antenatal care may represent a more viable time period to interrupt this cycle, at least in low and middle-income settings where maternal obesity prevalence is higher. Healthcare providers in those settings need to routinely classify maternal BMI at the beginning of pregnancy and to advise mothers to maintain their weight gain within the recommended ranges.

## **Acknowledgments**

The authors thank Wellcome Trust, the Brazilian National Research Council (CNPq), National

Support Program for Centers of Excellence (PRONEX) and Brazilian Ministry of Health which supported this cohort study.

### **Source of funding**

This article is based on data from the study "Pelotas Birth Cohort, 2004" conducted by Postgraduate Program in Epidemiology at Universidade Federal de Pelotas, with the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO). From 2009 to 2013, the Wellcome Trust supported the 2004 birth cohort study. The World Health Organization, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), Brazilian National Research Council (CNPq), Brazilian Ministry of Health, and Children's Pastorate supported previous phases of the study. I. S. Santos and A. Matijasevich receive research support from the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Brazil.

### **Conflicts of interest**

The authors declare that they have no conflicts of interest.

### **Contributions**

HC and ISS conceived the paper, conducted the analysis and wrote the manuscript. AM contributed to the design of the study. All authors revised and approved the final version of the paper for publication.

## References

- Adair, L. S., Fall, C. H., Osmond, C., Stein, A. D., Martorell, R., Ramirez-Zea, M., Victora, C. G., for the COHORTS group. (2013). Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. *Lancet*, **382(9891)**, 525–534.
- Armitage J.A., Poston L., Taylor P.D. (2008) Developmental origins of obesity and the metabolic syndrome: the role of maternal obesity. *Frontiers of Hormone Research*, **36**, 73-84.
- Au C.P., Raynes-Greenow C.H., Turner R.M., Carberry A.E., Jeffery H. (2013) Fetal and maternal factors associated with neonatal adiposity as measured by air displacement plethysmography: a large cross-sectional study. *Early Human Development* **89(10)**, 839-843.
- Berkowitz R.I., Stallings V.A., Maislin G., Stunkard A.J. (2005) Growth of children at high risk of obesity during the first 6 y of life: implications for prevention. *The American Journal of Clinical Nutrition* **81(1)**, 140-146.
- Burdette H.L., Whitaker R.C., Hall W.C., Daniels S.R. (2006) Maternal infant-feeding style and children's adiposity at 5 years of age. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* **160(5)**, 513-520.
- Catalano P.M., Drago N.M., Amini S.B. (1995) Maternal carbohydrate metabolism and its relationship to fetal growth and body composition. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **172(5)**, 1464-1470.
- Cedergren M., Brynhildsen J., Josefsson A., Sydsjo A., & Sydsjo G.. (2008) Hyperemesis gravidarum that requires hospitalization and the use of antiemetic drugs in relation to maternal body composition. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **198(4)**, 411-415.

Crozier S.R., Inskip H.M., Godfrey K.M., Cooper C., Harvey N.C., Cole Z.A., et al. (2010) Weight gain in pregnancy and childhood body composition: findings from the Southampton Women's Survey. *The American Journal of Clinical Nutrition* **91(6)**, 1745-1751.

Dubowitz L.M., Dubowitz V., Goldberg C. (1970) Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *Journal of Pediatrics* **77(1)**, 1-10.

Fenton T.R. (2003) A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatrics* 1471-2431 (**3**), 13.

Gale C.R., Javaid M.K., Robinson S.M., Law C.M., Godfrey K.M., Cooper C. (2007) Maternal size in pregnancy and body composition in children. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **92(10)**, 3904-3911.

Holland E., Moore Simas T.A., Doyle Curiale D.K., Liao X., Waring M.E. (2013) Self-reported pre-pregnancy weight versus weight measured at first prenatal visit: effects on categorization of pre-pregnancy body mass index. *Maternal and Child Health Journal* **17(10)**, 1872-1878.

Hull H.R., Dinger M.K., Knehans A.W., Thompson D.M., Fields D.A. (2008) Impact of maternal body mass index on neonate birthweight and body composition. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **198(4)**, 411-416.

Hull H.R., Thornton J.C., Ji Y., Paley C., Rosenn B., Mathews P., et al. (2011) Higher infant body fat with excessive gestational weight gain in overweight women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **205(3)**, 211-217.

Institute of Medicine (2009) *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*, K.M. Rasmussen & A.L. Yaktine: Washington DC.

Koupil I. & Toivanen P. (2008) Social and early-life determinants of overweight and obesity in 18-year-old Swedish men. *International Journal of Obesity* **32(1)**, 73-81.

- Laitinen J., Power C., and Jarvelin M.R. (2001) Family social class, maternal body mass index, childhood body mass index, and age at menarche as predictors of adult obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition* **74(3)**: 287-294.
- Lawlor D.A., Timpson N.J., Harbord R.M., Leary S., Ness A., McCarthy M.I., et al. (2008) Exploring the developmental overnutrition hypothesis using parental-offspring associations and FTO as an instrumental variable. *PLoS Medicine* **5(3)**, 33, 0484-0493.
- Leary, S. D., Smith, G. D., Rogers, I. S., Reilly, J. J., Wells, J. C. & Ness, A. R. (2006). Smoking during pregnancy and offspring fat and lean mass in childhood *Obesity* **14**, 2284-93.
- Mamun A.A., O'Callaghan M., Callaway L., Williams G., Najman J., Lawlor D.A. (2009) Associations of gestational weight gain with offspring body mass index and blood pressure at 21 years of age: evidence from a birth cohort study. *Circulation* **119(13)**, 1720-1727.
- Martin J.A., Hamilton B.E., Sutton P.D., Ventura S.J., Menacker F., Munson M.L. (2005) Births: final data for 2003. *National vital statistics reports* **54(2)**, 1-116.
- Mesman I., Roseboom T.J., Bonsel G.J., Gemke R.J., van der Wal M.F., Vrijkotte T.G. (2009) Maternal pre-pregnancy body mass index explains infant's weight and BMI at 14 months: results from a multi-ethnic birth cohort study. *Archives of Disease in Childhood* **94(8)**, 587-595.
- Oken E., Rifas-Shiman S.L., Field A.E., Frazier A.L., Gillman M.W. (2008) Maternal gestational weight gain and offspring weight in adolescence. *Journal of Obstetrics & Gynecology* **112(5)**, 999-1006.
- Olson C.M., Strawderman M.S., Dennison B.A. (2009) Maternal weight gain during pregnancy and child weight at age 3 years. *Maternal and Child Health Journal* **13(6)**, 839-846.



- Royston P. & Sauerbrei W. (2008) Interactions. *Multivariable Model-Building: A pragmatic approach to regression analysis based on fractional polynomials for modelling continuous variables* 151-182
- Santos I.S., Barros A.J., Matijasevich A., Domingues M.R., Barros F.C., Victora C.G. (2011) Cohort profile: the 2004 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *International Journal of Epidemiology* **40(6)**, 1461-1468.
- Santos I.S., Barros A.J., Matijasevich A., Zanini R., Chrestani Cesar M.A., Camargo F.A., et al.(2014) Cohort Profile update: 2004 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. Body composition, mental health 5 and genetic assessment at the 6 years follow-up. *International Journal of Epidemiology* **43(5)**, 1437-1437f.
- Schnurbein J., Klenk J., Galm C., Berg S., Gottmann P., Steinacker J.M. et al. (2011) Reference values and early determinants of intra-abdominal fat mass in primary school children. *Hormone Research in Paediatrics* **75**, 412-422.
- Sewell M.F., Huston-Presley L., Super D.M., Catalano P. (2006) Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **195(4)**, 1100-1103.
- Stevens-Simon C., Roghmann K.J., McAnarney E.R. (1992) Relationship of self-reported prepregnant weight and weight gain during pregnancy to maternal body habitus and age. *Journal of the American Dietetic Association* **92(1)**, 85-87.
- Tequeanes A.L., Gigante D.P., Assuncao M.C., Chica D.A., and Horta B.L. (2009) Maternal anthropometry is associated with the body mass index and waist:height ratio of offspring at 23 years of age. *Journal of Nutrition* **139(4)**: 750-754.
- Wells J.C, & Cole T.J. (2002) Adjustment of fat-free mass and fat mass for height in children aged 8y. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* **26(7)**, 947-52.

Wells J.C. & Fewtrell M.S. (2006) Measuring body composition. *Archives of Disease in Childhood* **91(7)**, 612-617.

Whitaker R.C. (2004) Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics* **114(1)**, 29-36.

Victora C.G., Matijasevich A., Santos I.S., Barros A.J.D., Horta B.L., & Barros F.C. (2008) Breastfeeding and feeding patterns in three birth cohorts in Southern Brazil: trends and differentials. *Cadernos de Saúde Pública* **24**, 409-416.

Yu S.M. & Nagey D.A. (1992) Validity of self-reported pregravid weight. *Annals of Epidemiology* **2(5)**, 715-721.

Zanini R.V., Santos I.S., Gigante D.P., Matijasevich A., Fernando C. Barros F.C., Barros A.J.D. (2014) Body composition assessment using DXA in six-year-old children: the 2004 Pelotas Birth Cohort, Rio Grande do Sul State, Brazil *Cadernos de Saúde Pública* **30(10)**, 2123-2133.

**Table 1.** Characteristics of mothers and children enrolled in the 2004 Pelotas birth cohort, and the percentage analyzed according to the maternal exposures (Pelotas, Southern Brazil)

	Pregnancy BMI			GWG	
	<i>n</i> = 4231	<i>n</i> = 3156 (located)	<i>P</i> -value	<i>n</i> = 3129 (located)	<i>P</i> -value
Family income (quintiles)	-	-	<0.001	-	<0.001
1 (poorest)	872 (20.6)	578 (66.3)	-	568 (65.14)	-
2	855 (20.2)	638 (74.6)	-	631 (73.80)	-
3	816 (19.3)	641 (78.6)	-	639 (78.31)	-
4	858 (20.3)	681 (79.4)	-	676 (78.8)	-
5 (wealthiest)	830 (19.6)	618 (74.5)	-	615 (74.1)	-
Schooling, y	-	-	<0.001	-	<0.001
Up to 4	655 (15.6)	424 (64.7)	-	419 (64.0)	-
5-8	1731 (41.3)	1305 (75.4)	-	1287 (74.4)	-
9-11	1382 (33.0)	1091 (78.9)	-	1088 (78.7)	-
≥12	420 (10.0)	309 (73.6)	-	308 (73.3)	-
Maternal skin color	-	-	0.001	-	<0.001
White	2582 (61.7)	1982 (76.8)	-	1971 (76.3)	-
Black	689 (16.5)	495 (71.8)	-	488 (70.8)	-
Mulatto/Brown	869 (20.8)	614 (70.7)	-	605 (69.6)	-
Others	43 (1.0)	32 (74.4)	-	32 (74.4)	-
Maternal age, y	-	-	0.36	-	0.5
<20	800 (18.9)	612 (76.5)	-	605 (75.6)	-
20-35	2987 (70.6)	2212 (74.1)	-	2195 (73.5)	-
>35	442 (10.5)	332 (75.1)	-	329 (74.4)	-
Primiparity	1666 (39.4)	1311 (78.7)	<0.001	1303 (78.2)	<0.001
Smoking (pregnancy)	1162 (27.5)	838 (72.1)	0.02	827 (71.2)	0.01
Child's sex	-	-	0.7	-	0.89
Boy	2196 (51.9)	1633 (74.4)	-	1622 (73.9)	-
Girl	2035 (48.1)	1523 (74.8)	-	1507 (74.1)	-
Gestational age (weeks)	-	-	<0.001	-	<0.001

< 37	613 (14.5)	387 (63.1)	-	387 (61.7)	-
37 to 42	3468 (82.2)	2664 (76.8)	-	2562 (76.3)	-
>42	136 (3.2)	103 (75.7)	-	103 (75.7)	-
Birth weight (g)	-	-	<0.001	-	<0.001
<2500	424 (10.0)	237 (60.0)	-	231 (54.5)	-
2500 to 4000	3615 (85.5)	2773 (76.7)	-	2753 (76.2)	-
>4000	189 (4.5)	146 (77.3)	-	145 (76.7)	-

---

Note: BMI= body mass index>, GWG gestational weight gain

**Table 2. Fat mass, body fat percent and fat-free mass means (and SD) by ADP at 6 years of age, according to maternal pre-pregnancy BMI and maternal gestational weight gain (GWG): 2004 Cohort, 2010-11 follow-up (Pelotas, Southern Brazil)**

Pre-pregnancy BMI and GWG	Childhood body composition variables								
	Fat mass (kg)		Fat-free mass (kg)		Fat mass index (kg m <sup>-2</sup> )		Fat-free mass (kg m <sup>-2</sup> )		Body fat percent, (%)
	<i>n</i>	Mean (SD)	Mean (SD)	<i>n</i>	Mean (SD)	Mean (SD)	<i>n</i>	Mean (SD)	
<b>Pre-pregnancy BMI</b>	-	<0.001*	<0.001*	-	<0.001*	<0.001*	-	<0.001*	
Underweight	139	4.5 (1.9)	17.3 (2.3)	137	3.1 (1.2)	12.1 (1.0)	139	20.1 (5.6)	
Normal	1914	5.9 (3.2)	18.5 (2.7)	1890	4.0 (2.0)	12.6 (1.1)	1914	23.0 (7.5)	
Overweight	751	6.9 (4.0)	19.3 (2.9)	747	4.5 (2.4)	12.8 (1.1)	751	24.7 (8.4)	
Obese	352	8.0 (5.2)	19.6 (3.3)	349	5.3 (3.0)	13.2 (1.3)	352	26.8 (9.5)	
<b>Gestational weight gain</b>	-	<0.001*	<0.001*	-	<0.001*	<0.001*	-	<0.001*	
Insufficient	944	5.5 (3.1)	18.2 (2.7)	931	3.8 (2.0)	12.6 (1.1)	944	22.1 (7.4)	
Sufficient	1142	6.1 (3.5)	18.7 (2.8)	1131	4.1 (2.1)	12.7 (1.1)	1142	23.5 (7.8)	
Excessive	1043	7.2 (4.3)	19.3 (3.0)	1034	4.7 (2.5)	13.0 (1.2)	1043	25.4 (8.5)	
<b>GWG - underweight BMI</b>	-	0.02*	0.20*	-	0.02	0.17	-	0.02*	
Insufficient	48	3.8 (1.4)	17.0 (2.2)	47	2.8 (1.0)	11.8 (1.0)	48	18.4 (4.8)	
Sufficient	73	4.8 (2.2)	17.6 (2.4)	72	3.3 (1.3)	12.2 (1.0)	73	21.0 (5.8)	
Excessive	16	4.7 (1.5)	16.7 (2.0)	16	3.3 (1.0)	12.1 (0.8)	16	21.6 (5.5)	
<b>GWG - normal BMI</b>	-	<0.001*	<0.001*	-	<0.001*	0.001	-	<0.001*	
Insufficient	703	5.4 (3.0)	18.1 (2.6)	694	3.7 (1.8)	12.5 (1.1)	703	22.0 (7.3)	

Sufficient	722	5.8 (3.2)	18.5 (2.8)	712	4.0 (2.0)	12.6 (1.1)	722	23.0 (7.4)
Excessive	473	6.7 (3.6)	19.1 (2.7)	468	4.4 (2.1)	12.8 (1.1)	473	24.6 (7.8)
<b>GWG - overweight BMI</b>	-	<0.001 *	0.003 *	-	0.002 *	0.37	-	0.001 *
Insufficient	121	5.8 (3.4)	18.6 (2.8)	120	4.0 (2.1)	12.8 (1.1)	121	22.4 (8.0)
Sufficient	227	6.6 (3.5)	19.0 (2.6)	227	4.4 (2.1)	12.8 (1.1)	227	24.4 (8.1)
Excessive	394	7.3 (4.3)	19.6 (3.0)	391	4.7 (2.5)	13.0 (1.2)	394	25.6 (8.5)
<b>GWG - obese BMI</b>	-	0.06 *	0.37 *	-	0.05 *	0.32	-	0.06 *
Insufficient	72	6.8 (4.0)	19.2 (2.7)	70	4.6 (2.5)	13.1 (1.1)	72	24.6 (8.7)
Sufficient	118	8.0 (5.0)	19.7 (3.4)	118	5.2 (3.0)	13.1 (1.3)	118	26.7 (9.5)
Excessive	159	8.5 (5.7)	19.8 (3.5)	158	5.6 (3.2)	13.3 (1.5)	159	27.8 (9.8)

BMI, body mass index; GWG, gestational weight gain. \* *P*-value from ANOVA for linear trend. Underweight: <18.5 kg m<sup>-2</sup>; Normal: 18.5 – 24.9 ; Overweight: 25.0 – 29.9; Obese: ≥ 30.0. GWG recommended ranges by maternal BMI: (1) < 18, 5 kg m<sup>-2</sup>, 12.5 – 18 kg; (2) 18,5 – 24, 9 kg m<sup>-2</sup>, 11.5 – 16 kg; (3) 25 a 29,9 kg m<sup>-2</sup>, 11.5 – 16 kg, 7 – 11,5kg, and (4) ≥ 30,0 kg m<sup>-2</sup>, 5 -9 kg.

**Table 3. Associations between maternal pre-pregnancy BMI, maternal gestational weight gain and childhood body composition determinate by ADP: 2004 cohort, 2010-11 follow-up (Pelotas, Southern Brazil)**

Body composition	Linear regression coefficient and 95% confidence interval									
	Pre-pregnancy BMI (kg m <sup>-2</sup> )					Gestational weight gain (kg)				
	<i>n</i>	$\beta$	95% CI	<i>P</i> -value	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>n</i>	$\beta$	95% CI	<i>P</i> -value	<i>R</i> <sup>2</sup>
<b>Fat free mass (kg)</b>										
Crude	3156	0.12	(0.10, 0.14)	<0.001	3.69	3129	0.06	(0.04, 0.07)	<0.001	1.36
Adjust	3097	0.13*	(0.11, 0.15)	<0.001	11.39	3062	0.04‡	(0.02, 0.05)	<0.001	17.03
<b>Fat free mass index (kg m<sup>-2</sup>)</b>										
Crude	3123	0.05	(0.04, 0.06)	<0.001	3.96	3096	0.01	(0.006, 0.02)	<0.001	0.39
Adjust	3064	0.06*	(0.05, 0.07)	<0.001	8.67	3029	0.01‡	(0.006, 0.02)	0.001	11.51
<b>Fat mass (kg)</b>										
Crude	3156	0.2	(0.16, 0.22)	<0.001	5.1	3129	0.08	(0.06, 0.10)	<0.001	1.53
Adjust	3097	0.11 <sup>†</sup>	(0.03, 0.18)	0.004	10.34	3062	0.08‡	(0.06, 0.11)	<0.001	12.82
<b>Fat mass index (kg m<sup>-2</sup>)</b>										
Crude	3123	0.11	(0.10, 0.13)	<0.001	5.12	3096	0.04	(0.03, 0.06)	<0.001	1.29
Adjust	3064	0.07 <sup>†</sup>	(0.02, 0.11)	0.003	10.06	3029	0.05‡	(0.04, 0.06)	<0.001	12.35
<b>Body fat percent (%)</b>										
Crude	3156	0.35	(0.30, 0.41)	<0.001	3.78	3129	0.16	(0.12, 0.21)	<0.001	1.43
Adjust	3097	0.18 <sup>†</sup>	(0.03, 0.34)	0.02	11.39	3062	0.18‡	(0.13, 0.23)	<0.001	13.34

BMI, body mass index; CI, confidence interval; *R*<sup>2</sup>, multiple linear regression analysis. \* Adjust for family income, schooling at birth, skin color, maternal age, parity, and child's sex. <sup>†</sup>Adjust for family income, schooling at birth, skin color, maternal age, parity, child's sex and pre-pregnancy BMI\*schooling at birth. <sup>‡</sup>Adjust for family income, schooling at birth, skin color, maternal age, parity, maternal pre-pregnancy BMI, maternal smoking and alcohol consumption during the pregnancy, history of arterial hypertension, history of diabetes mellitus, gestational age, birth weight, and sex.

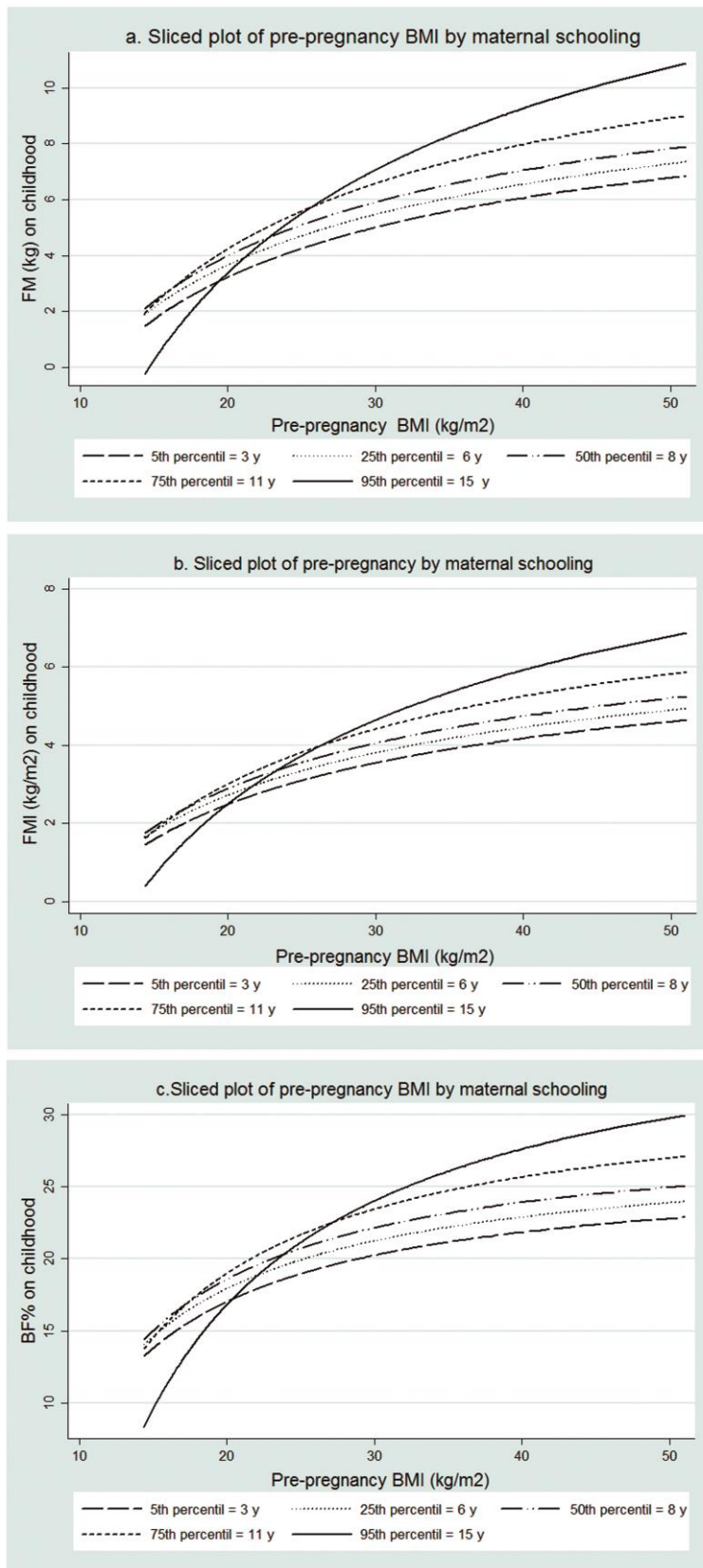
**Table 4. Associations between 2009 Institute of Medicine's maternal gestational weight gain (GWG) categories and body composition of children at 6 years of age by ADP: Cohort, 2010-11 Follow-up (Pelotas, Southern Brazil)**

	Linear regression coefficients									
	Crude					Adjust				
	<i>B</i>	95% CI	<i>P</i> -value	<i>n</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>β</i>	95% CI	<i>P</i> -value*	<i>n</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>
<b>Fat free mass (kg)</b>										
GWG Insufficient	-0.47	(-0.71, -0.22)	<0.001	3129	2.5	-0.11	(-0.34, 0.13)	0.37	3062	17.01
Sufficient	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-
Excessive	0.68	(0.44, 1.00)	<0.001	-	-	0.27	(0.04, 0.50)	0.02	-	-
<b>Fat free mass index (kg m<sup>-2</sup>)</b>										
GWG Insufficient	-0.12	(-0.23, 0.02)	0.02	3096	1.31	-0.05	(-0.15, 0.05)	0.32	3029	11.41
Sufficient	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-
Excessive	0.21	(0.12, 0.31)	<0.001	-	-	0.07	(-0.02, 0.17)	0.14	-	-
<b>Fat mass (kg)</b>										
GWG Insufficient	-0.63	(-1.00, -0.32)	<0.001	3129	3.13	-0.28	(-0.60, 0.03)	0.08	3062	12.09
Sufficient	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-
Excessive	1.01	(0.71, 1.32)	<0.001	-	-	0.6	(0.30, 0.90)	<0.001	-	-
<b>Fat mass index (kg m<sup>-2</sup>)</b>										
GWG Insufficient	-0.37	(-0.56, -0.18)	<0.001	3096	2.8	-0.18	(-0.37, 0.003)	0.05	3029	11.52
Sufficient	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-
Excessive	0.57	(0.38, 0.75)	<0.001	-	-	0.34	(0.16, 0.52)	<0.001	-	-
<b>Body fat percent (%)</b>										
GWG Insufficient	-1.38	(-2.06, -0.70)	<0.001	3129	2.67	-0.72	(-1.40, -0.05)	0.04	3062	12.57
Sufficient	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-



Excessive	2.41	(1.61, 3.20)	<0.001	-	-	1.25	(0.60, 1.90)	<0.001	-	-
-----------	------	--------------	--------	---	---	------	--------------	--------	---	---

CI, confidence interval. Adjust for family income, schooling at birth, skin color, maternal age, parity, maternal pre-pregnancy BMI, maternal smoking and alcohol consumption during the pregnancy, history of arterial hypertension, history of diabetes mellitus, gestational age, weight at birth and child's sex (*P*-value and *R*<sup>2</sup> of multiple linear regression analysis). *P*-value of Testparm ≤ 0.001 in all crude analysis.



**Figure 1.** Adjusted linear predictor of FM, FMI, BFP and maternal pre-pregnancy BMI according maternal schooling interaction term, determinate by ADP. 2004 Cohort, 2010-11 Follow-up (Pelotas, Southern Brazil)

**3. ARTIGO ANALITICO**  
**Será submetido a *European Journal of Clinical Nutrition***

**TITLE: Maternal pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and breastfeeding**

**RUNNING TITLE: Maternal pre-pregnancy BMI, GWG and breastfeeding**

Helen CASTILLO MD, MSc; Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil; Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas

Iná S. SANTOS MD, PhD; Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil; Department of Social Medicine. Postgraduate Program in Epidemiology, School of Medicine, Federal University of Pelotas

Alicia MATIJASEVICH MD, PhD; São Paulo, Brazil; Department of Preventive Medicine, School of Medicine, University of São Paulo

Corresponding author and reprint request: Helen Castillo Laura. Tel.: +55 53 32841300; fax: +55 53 32841300. Rua Marechal Deodoro 1160, Pelotas, RS 96020-220 Brazil. E-mail address: [helenclaura@gmail.com](mailto:helenclaura@gmail.com) (H. Castillo).

The corresponding author has full access to all aspects of the research and writing process, and takes final responsibility for the paper.

Conflict of interest: The authors report no conflict of interest.

## **ABSTRACT**

**BACKGROUND.** The aims were to investigate the association of maternal pre-pregnancy body mass index (BMI) and gestational weight gain (GWG) with breastfeeding (BF) duration and BF pattern at 3-months of age.

**METHODS:** This was a prospective cohort study of 4,231 children who were enrolled at birth and were followed-up at 3, 12, 24 and 48-months of age, to gather information on maternal and offspring characteristics including BF patterns and BF duration. Maternal pre-pregnancy BMI was categorized according to the WHO classification and GWG according to the 2009 IOM recommendations. Cox's proportional hazards model was used to assess whether pre-pregnancy BMI and GWG were associated with BF and exclusive breastfeeding (EBF) duration. Predicted probabilities of BF patterns at 3 months were estimated by multinomial logistic regression.

**RESULTS:** Information on BF was available to 4,011 infants. The total BF and EBF median durations were 7.0 months and 1.5 months, respectively. There were no differences in duration of any BF or EBF according to pre-pregnancy BMI or GWG categories. There was an increased predicted probability for weaning before the age of 3 months among infants from obese women, compared with those from mothers with normal pre-pregnancy BMI, with margins adjusted predictions of 0.36 (95% CI 0.31 to 0.41) and 0.23 (95% CI 0.21 to 0.25), respectively. No marginal discrete differences were found using maternal GWG as predictor.

**CONCLUSION:** Infants from pre-pregnancy overweight/obese mothers presented higher probability of early weaning compared with infants from normal weight

mothers. Obese/overweight pregnant women need supplementary guidance about BF benefits to mother and infant health during prenatal and postnatal care.

**Key words:** Obesity, breast-feeding, lactation, weaning

## **INTRODUCTION**

The obesity prevalence is increasing worldwide and particularly in low-income countries is an emergent problem in public health.<sup>1</sup> This condition elevates the risk of several non-communicable diseases<sup>2</sup> and is considered as a major risk factor for women morbidity and mortality during the reproductive age.<sup>3</sup> Epidemiologic studies suggest that maternal obesity can be considered as a risk factor to adverse breastfeeding (BF) outcomes.<sup>4,5</sup> The association of maternal obesity and inappropriate BF can represent major risk to children health and development.<sup>6</sup> It is not clear whether the timing of adiposity gain can differently impact breastfeeding outcomes. Although pre-pregnancy body mass index (BMI) and gestational weight gain (GWG) are strongly correlated,<sup>7</sup> their independent effect over breastfeeding outcomes needs to be explored.

Nonetheless, information on maternal behavioral modifiable determinants of BF duration is lacking at the literature.<sup>8,9</sup> Therefore, the aims of the present study were to investigate the association between maternal pre-pregnancy BMI and GWG on BF duration and on patterns of BF at 3-months of age among children from the 2004 Pelotas Birth Cohort (Brazil).

## **METHODS**

During 2004 a birth cohort study was started in Pelotas, Southern Brazil. All births from residents in the urban area of the city were enrolled (4,231 live births). Newborns were examined and mothers interviewed during their stay in the five hospitals of the city (99% of deliveries). Infants were visited at home for another

examination at 3-months (95.7%), 12-months (94.3%), 24-months and 48-months (92.0%) of age.<sup>10</sup> The present study included only single births.

### **Maternal variables**

Pre-pregnancy BMI was calculated as  $\text{kg/m}^2$ . Maternal weight at the beginning of pregnancy was extracted from prenatal card or when absent by self-report. Maternal height was measured in the first follow-up at three months postpartum.<sup>10</sup> Maternal pre-pregnancy BMI was categorized according to the WHO classification as underweight ( $<18.5 \text{ kg/m}^2$ ), normal weight ( $18.5\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$ ), overweight ( $25.0\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$ ) and obese ( $\geq 30.0 \text{ kg/m}^2$ ).<sup>11</sup> Gestational weight gain in kg was calculated as the difference between pre-pregnancy weight and the last register of weight in the prenatal card at delivery. According to the Institute of Medicine (IOM), underweight women category should aim to gain 12.5 to 18.0 kg during pregnancy; those with normal BMI, 11.5 to 16.0 kg; the overweight, 7.0 to 11.5 kg; and the obese, 5.0 to 9.0 kg.<sup>9</sup> Both preterm and post-term pregnancies were adjusted to recommended ranges, using the expected weekly weight gain.<sup>11,12</sup> Maternal GWG categories were then defined as gaining above the recommended amount, gaining the recommended amount, or gaining below the recommended amount (excessive, sufficient and insufficient weight gain, respectively).<sup>12</sup>

Several maternal covariates obtained from the perinatal study were included: family monthly income at birth (continuous variable); maternal years of formal education (continuous); skin color as self-reported and categorized as white, black, mulatto/brown, mixed or others; smoking (yes/no) and alcohol consumption (yes/no) during the pregnancy; parity (primiparous/multiparous); maternal age (continuous);



history of diseases (arterial hypertension and diabetes mellitus) during the pregnancy, and type of delivery (vaginal or caesarian section).<sup>10</sup>

### **Children variables**

At the 3-month, 12-month and 24-month follow-ups the frequency of exclusive breastfeeding (EBF) and any BF was evaluated by means of a personal interview with the mother.<sup>13</sup> Children were considered as on EBF if they were given no other food or drink, not even water, except breast milk (including milk expressed or from a wet nurse) for 6 months of life, but allows the infant to receive ORS, drops and syrups (vitamins, minerals and medicines). Predominant BF means that the infant's predominant source of nourishment has been breast milk (including milk expressed or from a wet nurse as the predominant source of nourishment). However, the infant may also have received liquids (water and water-based drinks, fruit juice), ritual fluids and ORS, drops or syrups (vitamins, minerals and medicines). In partial BF if they received breast milk, herbal tea, fruit juice, and/or water, other milk, and/or semisolids).<sup>14</sup>

Child sex and gestational age were collected at birth. Gestational age was estimated using an algorithm proposed by the National Center for Health Statistics based on the last menstrual period.<sup>15</sup> If the birthweight, length and head circumference were inconsistent with the normal curves for the gestational age calculated, or if the date of the last menstrual period was unknown,<sup>16</sup> then gestational age was determined using the Dubowitz method which was performed on almost all newborns.<sup>17</sup>

### **Statistical analysis**

Statistical analyses were carried out using Stata version 12.0 (StataCorp, College Station, Texas). The median duration of any BF and EBF was calculated in months but to survival analyses the duration was converted in days. EBF survival was defined as the time interval between onset of EBF and the introduction of water, herbal teas or other types of milk or other foods. Breastfeeding duration was defined as the time elapsed interval between onset of any BF and total interruption of BF. Any BF and EBF survival were estimated by Cox regression. To test whether proportional hazard assumption was hold, a test of interaction between independent variables and time was performed. The models assume that the hazard rate is constant over time. Statistically significant interaction between any BF duration and maternal smoking during pregnancy, as well as between EBF duration and parity were found; so, subsequent analyses were stratified according to these variables.

To examine whether BF patterns at 3-months of age differed according to pre-pregnancy BMI and GWG adjusted to covariates the multinomial logistic regression was used. We used the marginsplot STATA command to plot the probabilities of BF patterns by maternal pre-pregnancy BMI and GWG categories. All analyses were adjusted for maternal age, mother's schooling, socio-economic level, mother's skin color, parity, smoking during pregnancy, alcohol consumption, history of diseases (arterial hypertension and diabetes mellitus), child sex, birth weight, gestational age at birth, and type of delivery.

## **RESULTS**

Information on offspring breastfeeding and maternal pre-pregnancy BMI was available for 3,757 infants and on offspring breastfeeding and maternal GWG for 3,723 infants. All variables except maternal age and child sex had significantly losses

comparing with the original population. Mean values of maternal age, schooling, pre-pregnancy BMI, and GWG were 26.1 years (SD 6.8), 8.5 years (SD 3.5), 24.2 kg/m<sup>2</sup> (SD 4.67), and 12.4 kg (SD 6.1), respectively. Table 1 summarizes the population characteristics. At birth, 20.4% of families were on the poorest quintile of monthly income, 61.7% mothers had white skin color, 39.7% were primiparous and 27.5% of them smoked during pregnancy. Less than 5% of the mothers (4.9%) were underweight, 61.0% were in normal weight, 23.2% were overweight and 10.9% were obese. In accordance of IOM GWG classification: 30.4% gained insufficient, 36.0% sufficient and 33.6% excessive weight during pregnancy.

### **Survival analysis**

The total BF and EBF median durations were 7.0 months and 1.5 months, respectively. There were no differences in duration of any BF or EBF according to pre-pregnancy BMI or GWG categories. In smoking mothers, the survival analysis adjusted to maternal and child covariates indicated some effect of mothers' obesity on duration of any BF compared to normal weight mothers, with a hazard ratio (HR) for weaning of 1.50 (95% CI 1.18 to 1.90). The adjusted HR also showed that maternal obesity and overweight were significantly associated with shorter duration of EBF (HR 1.49, 95% CI: 1.18 to 1.87 and HR 1.18, 95% CI: 1.02 to 1.37), respectively. The survival time of any BF (stratified by maternal smoking in pregnancy) and EBF (stratified by parity), over the time for pre-pregnancy BMI categories are shown in Figures 1 and 2.

Proportional hazard regressions showed no effect of GWG categories on duration of any BF: HR 1.02 (95% CI 0.93 to 1.11) and HR 0.99 (95% CI 0.91 to 1.08) for insufficient and excessive GWG, respectively, compared to women with sufficient GWG; or on duration of EBF: HR 1.02 (95% CI 0.94 to 1.12) for insufficient GWG and HR

1.07 (95% CI 0.97 to 1.60) for excessive GWG, as compared with women with sufficient GWG.

Table 2 shows the prevalence of BF patterns at 3-months of child's age according to pre-pregnancy BMI and GWG categories. Information on BF patterns was available to 4,011 infants: 27.0% were given EBF; 18.1%, predominant BF; 28.8%, partial BF; and 26.0% had already been weaned. Mothers with normal pre-pregnancy BMI had a higher proportion of infants in partial BF (29.9%) and EBF (28.6%); the overweight mothers had preference by EBF (27.7%) and partial BF (26.8%); and more than one third (34.6%) of the infants from obese mothers had already been weaned at the age of 3 months. Remarkably, mothers with underweight BMI had a higher proportion of infants in weaned (30.4%) and partial BF (30.4%) and a lower proportion in predominant (18.2%) and exclusive BF (21.0%).

Figure 3 shows the predicted probabilities for each maternal pre-pregnancy BMI and GWG categories, averaging across BF patterns categories. The marginal effects were obtained as discrete differences. Among obese mothers, the average probability of wean before completing 3 months after the delivery was 0.36 (95% CI 0.31 to 0.41) and among normal-weighted mothers the average probability was 0.23 (95% CI 0.21 to 0.25). So, among infants from mothers with normal pre-pregnancy BMI the probability of being weaned at the age of 3 months was in average 13 percentage points lower than among infants from obese mothers. No marginal discrete differences were found using maternal GWG as predictor.

## **DISCUSSION**

This study found three clear associations: First, infants of obese mothers present an increased probability of weaning at 3-months of age when compared with

infants of normal weight mothers. Secondly, the observed interaction between maternal smoking and pre-pregnancy BMI highlights the negative effect of obesity on total BF duration in smoking mother's subgroup. And third, the interaction between parity and pre-pregnancy BMI emphasizes a negative effect of obesity on EBF duration in primiparous mother's subgroup. The GWG was not associated with any BF or EBF duration after adjusting for confounding variables, findings supported by some other observational studies.<sup>18-20</sup>

The Pelotas BF median duration in 2004 (7.0 months) is higher compared with 1982 (3.1 months) and 1993 (4.0 months).<sup>21</sup> However, both EBF (1.5 months) and BF median durations have not achieved the current World Health Organization recommendation during the first six and 24 months of life, respectively.<sup>22</sup>

Studies from high-income countries indicate a decrease in BF initiation among obese women, compared with their normal weight counterparts.<sup>23</sup> In the current study no difference was found between pre-pregnancy BMI categories. In the majority of observational studies, the obese women are at increased risk of a shortened duration of any BF and of discontinuing BF earlier compared with normal weight women.<sup>24</sup> However, none of the previous studies explored effect modification in multivariable adjusted analysis and not all the studies included the socio-economic status as a potential confounding factor in their statistical analyses.

In smoking mothers, the effect of obesity on discontinuation of any BF compared to normal weight mothers could be due to a lower number of antenatal care visits attended by smoking mothers and consequently, less likely to breastfeed.<sup>25</sup> Smoking obese mothers may be less health conscious. Horta et al.<sup>25</sup> reported that family income, schooling and number of antenatal care visits were inversely associated with

the prevalence of maternal smoking. In addition, there is biological plausibility to the causal inference that maternal smoking increases the risk of early weaning: nicotine increases dopamine secretion in the hypothalamus, thereby reducing prolactin levels.<sup>26</sup>

Underweight multiparous mothers and obese primiparous mothers had higher probability to discontinuing EBF before 3 months after delivery. Lactation can be considered a reproductive stress to women thus promoting weight gain in chronically or acute undernourished women in detriment of the infant growth; women who are under-nourished at the time of conception are unlikely to improve their nutritional status during pregnancy.<sup>27</sup>

Further, clinical and behavioral factors could differentiate the primiparous mothers: obesity is associated with obstetrical complications in primiparous obese women, who are to be considered risky patients at their arrival in the labour ward, and specific obstetrical management must be planned to improve maternal and neonatal outcomes.<sup>28</sup> The primiparous intention to EBF is higher than the rate of EBF after birth. Women who have breastfed previously have significantly different breastfeeding experiences than primiparous women.<sup>28</sup>

Other series of hypotheses trying to explain possible reasons why overweight/obese women are less likely to breastfeed have been proposed in the literature: a) delayed lactogenesis and lower prolactin response to suckling in obese women<sup>29</sup>; b) adipose tissue would act as a reservoir for steroid hormones then leading to higher progesterone levels in obese women than normal-weight<sup>30</sup>; c) large breast in obese women have been associated with breastfeeding practical/mechanical difficulties<sup>31</sup>; d) mother medical conditions (obstetric complications, caesarean section,

metabolic diseases, diabetes and polycystic ovary syndrome) in overweight and obese women may lead to delayed lactogenesis<sup>32</sup>; e) psychological factors in obese women (body image dissatisfaction, postpartum depression, lack of confidence about sufficient milk supply)<sup>33</sup> can turn them less likely to continue BF than normal-weight or non-depressed women; and f) socio-cultural environment, lower socio-economic status, smoking mothers have lower intention to breastfeed.<sup>33,34</sup>

The strength of this study was the large cohort, the population-based recruitment, the nature of data collection and the high percentage of children followed-up at age 3 (95.7%), 12 (94.3%) and 24 (92.0%) months.<sup>10</sup> More than 90% of children from all the categories of the baseline characteristics were available for the current analyses. However, the accuracy of the self-reported pre-pregnancy weight as gathered from some of the mothers is a limitation; a degree of measurement error can be expected. The adult weight is generally underestimated by self-reported measures, especially in overweight and obese groups and overestimated in underweight groups.<sup>35</sup> Even though, the high correlation between weight measurement and self-reported weight would allow for adequate BMI category classification.<sup>36</sup>

## **CONCLUSION**

In summary, after allowing for confounders, this study found that maternal pre-pregnancy overweight and obesity are negatively associated with duration of any BF and EBF. Breastfeeding is indispensable for child health. The protective effect of BF is against all-cause of mortality in infants. Children who are not breastfed have repeated infections and hospitalizations.<sup>37</sup> This study identified overweight and obese women population as risk groups to early weaning and uncovered the necessity to focalize a

supplementary guidance about BF benefits to mother and infant health during prenatal and postnatal care. Moreover, it is necessary to create health strategies of promotion, prevention and support to follow the recommended nutritional status according to BMI classification in reproductive age women population.

#### **CONFLICT OF INTEREST**

The authors declare no conflict of interest

#### **ACKNOWLEDGEMENTS**

This article is based on data from the study "Pelotas Birth Cohort, 2004" conducted by Postgraduate Program in Epidemiology at Universidade Federal de Pelotas, with the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO). From 2009 to 2013, the Wellcome Trust supported the 2004 birth cohort study. The World Health Organization, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), Brazilian National Research Council (CNPq), Brazilian Ministry of Health, and Children's Pastorate supported previous phases of the study. I. S. Santos and A. Matijasevich receive research support from the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Brazil.



## REFERENCES

1. Bhurosy T, Jeewon R. Overweight and obesity epidemic in developing countries: a problem with diet, physical activity, or socioeconomic status? *ScientificWorldJournal* 2014; 964236.
2. Webber L, Kilpi F, Marsh T, Rtveladze K, Brown M, and McPherson K. High rates of obesity and non-communicable diseases predicted across Latin America. *PLoS One* 2012; **7(8)**: 39589.
3. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2004; **103(2)**: 219-224.
4. Hilson JA, Rasmussen KM, Kjolhede CL. High prepregnant body mass index is associated with poor lactation outcomes among white, rural women independent of psychosocial and demographic correlates. *J Hum Lact* 2004; **20(1)**: 18-29.
5. Baker JL, Michaelsen KF, Sorensen TI, Rasmussen KM. High prepregnant body mass index is associated with early termination of full and any breastfeeding in Danish women. *Am J Clin Nutr* 2007; **86(2)**: 404-411.
6. Baker JL, Michaelsen KF, Rasmussen KM, Sorensen TI. Maternal prepregnant body mass index, duration of breastfeeding, and timing of complementary food introduction are associated with infant weight gain. *Am J Clin Nutr* 2004; **80(6)**: 1579-1588.
7. Begum F, Colman I, McCargar LJ, and Bell RC: Gestational weight gain and early postpartum weight retention in a prospective cohort of Alberta women. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; **34(7)**: 637-647.

8. Esteves TM, Daumas RP, Oliveira MI, Andrade CA. & Leite, IC (2014) Factors associated to breastfeeding in the first hour of life: systematic review. *Rev Saude Publica* 2014; **48**: 697-708.
9. Meedya S, Fahy K, Kable A. Factors that positively influence breastfeeding duration to 6 months: a literature review. *Women and Birth* 2010; **23(4)**: 135-45.
10. Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, Domingues MR, Barros FC, Victora CG. Cohort profile: the 2004 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol* 2011; **40(6)**: 1461-1468.
11. Institute of Medicine of the National of Academies IOM IoMotNoA, in *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*, K.M. Rasmussen and A.L. Yaktine, Editors. 2009: Washington (DC).
12. Rasmussen KM and Yaktine AL. Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. *Food and Nutrition Board, Board on Children, Youth and Families, Institute of Medicine, National Research Council: Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington DC: The National Academies Press* 2009.
13. Santos IS, Mota DM, Matijasevich A, Barros AJ, Barros FC. Bed-sharing at 3 months and breast-feeding at 1 year in southern Brazil. *J Pediatr* 2009; **155(4)**: 505-509.
14. W.H.O. The World Health Organization's infant-feeding recommendation. *Bull WHO*. 1995a v. 73 p. 165-174.
15. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: final data for 2003. *Natl Vital Stat Rep* 2005; **54(2)**: 1-116.

16. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr* 2003; **3**: 13.
17. Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1970; **77(1)**: 1-10.
18. Bartok CJ, Schaefer EW, Beiler JS, Paul IM. Role of body mass index and gestational weight gain in breastfeeding outcomes. *Breastfeed Med* 2012; **7(6)**: 448-456.
19. Olson CM, Strawderman MS, Hinton PS, Pearson TA. Gestational weight gain and postpartum behaviors associated with weight change from early pregnancy to 1 y postpartum. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; **27(1)**: 117-127.
20. Petrucci Gigante D, Victora CG, Barros FC. Maternal nutrition and duration of breastfeeding in a birth cohort in Pelotas, Brazil. *Rev Saude Publica* 2000; **34(3)**: 259-265.
21. Victora CG, Matijasevich A, Santos IS, Barros AJ, Horta BL, Barros FC. Breastfeeding and feeding patterns in three birth cohorts in Southern Brazil: trends and differentials. *Cad Saude Publica* 2008; **24(S3)**: S409-416.
22. World Health Organization. *Indicators for assessing infant and young child feeding practices : conclusions of a consensus meeting held 6–8 November 2007 in Washington D.C., USA*. 2011.
23. Turcksin R, Bel S, Galjaard S, Devlieger R. Maternal obesity and breastfeeding intention, initiation, intensity and duration: a systematic review. *Matern Child Nutr* 2014; **10(2)**: 166-183.
24. Amir LH, Donath S. A systematic review of maternal obesity and breastfeeding intention, initiation and duration. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007; **7**: 9.

25. Horta LB, Victora GC, Barros FC, Santos SI, & Menezes AM. Tabagismo em gestantes de área urbana da região Sul do Brasil: 1982 e 1993. *Revista de Saude Publica* 1997; **31**, 247-253.
26. Baron JA, Bulbrook R, Wang D. & Kwa H. Cigarette smoking and prolactin in women. *British Medical Journal* 1986; **293**, 482-483.
27. Kusin, JA, Kardjati S. & Renqvist UH. Chronic undernutrition in pregnancy and lactation. *Proceedings of the Nutrition Society* 1993; **52**, 19-28.
28. Briese V, Voigt M, Wisser J, Borchardt U. & Straube S. Risks of pregnancy and birth in obese primiparous women: an analysis of German perinatal statistics. *Archives of gynecology and obstetrics* 2011; **283**, 249-253.
29. Rasmussen KM, Kjolhede CL. Prepregnant overweight and obesity diminish the prolactin response to suckling in the first week postpartum. *Pediatrics* 2004; **113(5)**: 465-471.
30. Norman RJ, Clark AM. Obesity and reproductive disorders: a review. *Reprod Fertil Dev* 1998; **10(1)**: 55-63.
31. Katz KA, Nilsson I, Rasmussen KM. Danish health care providers' perception of breastfeeding difficulty experienced by women who are obese, have large breasts, or both. *J Hum Lact* 2010; **26(2)**: 138-147.
32. Yu CK, Teoh TG, Robinson S. Obesity in pregnancy. *J Br Obstet Gynaecol* 2006; **113(10)**: 1117-1125.
33. Keely A, Lawton J, Swanson V, Denison FC. Barriers to breast-feeding in obese women: A qualitative exploration. *Midwifery* 2015.

34. Ludvigsson JF, Ludvigsson J. Socio-economic determinants, maternal smoking and coffee consumption, and exclusive breastfeeding in 10205 children. *Acta Paediatr* 2005; **94(9)**: 1310-1319.
35. Yu SM, Nagey DA. Validity of self-reported pregravid weight. *Ann Epidemiol* 1992; **2(5)**: 715-721.
36. Holland E, Moore Simas TA, Doyle Curiale DK, Liao X, Waring ME. Self-reported pre-pregnancy weight versus weight measured at first prenatal visit: effects on categorization of pre-pregnancy body mass index. *Matern Child Health J* 2013; **17(10)**: 1872-1878.
37. Lamberti LM, Fischer Walker CL, Noiman A, Victora C, Black RE. Breastfeeding and the risk for diarrhea morbidity and mortality. *BMC Public Health* 2011; **11(S3)**: S15.

**Table 1. Characteristics of participants in the original cohort and the percentage analyzed. 2004 Pelotas Birth Cohort; Pelotas, Brazil.**

Co-variables	Original cohort	(located)
	N (%)	N (%)
<b>Total</b>	4147	3757
<b>Family monthly income (quintiles)</b>	p <0.001	
1 (poorest)	846 (20.4)	709 (18.9)
2	841 (20.3)	737 (19.6)
3	802 (19.3)	745 (19.8)
4	846 (20.4)	795 (21.2)
5 (wealthiest)	812 (19.6)	771 (20.5)
<b>Schooling, y</b>	p <0.001	
Up to 4	639 (15.6)	505 (13.6)
5-8	1691 (41.2)	1520 (40.8)
9-11	1362 (33.2)	1301 (34.9)
≥12	414 (10.1)	394 (10.6)
<b>Maternal skin color</b>	p <0.001	
White	2528 (61.7)	2340 (62.9)
Black	675 (16.5)	584 (15.7)
Mulatto/Brown /Others	896 (21.9)	796 (21.4)
<b>Maternal age, y</b>	p = 0.46	
<20	792 (19.1)	713 (18.9)
20-35	2919 (70.4)	2656 (70.6)
>35	434 (10.5)	388 (9.4)
<b>Primiparity</b>	p <0.001	
Yes	1644 (39.7)	1541 (41.0)
No	2502 (60.3)	2215 (59.0)
<b>Smoking (pregnancy)</b>	p <0.001	
Yes	1142 (27.5)	995 (26.5)
No	3005 (72.3)	2762 (73.5)
<b>Child's sex</b>	p = 0.82	
Boy	2157 (52.0)	1952 (52.0)
Girl	1990 (48.0)	1805 (48.0)

P value: chi-squared test. Single birth participants

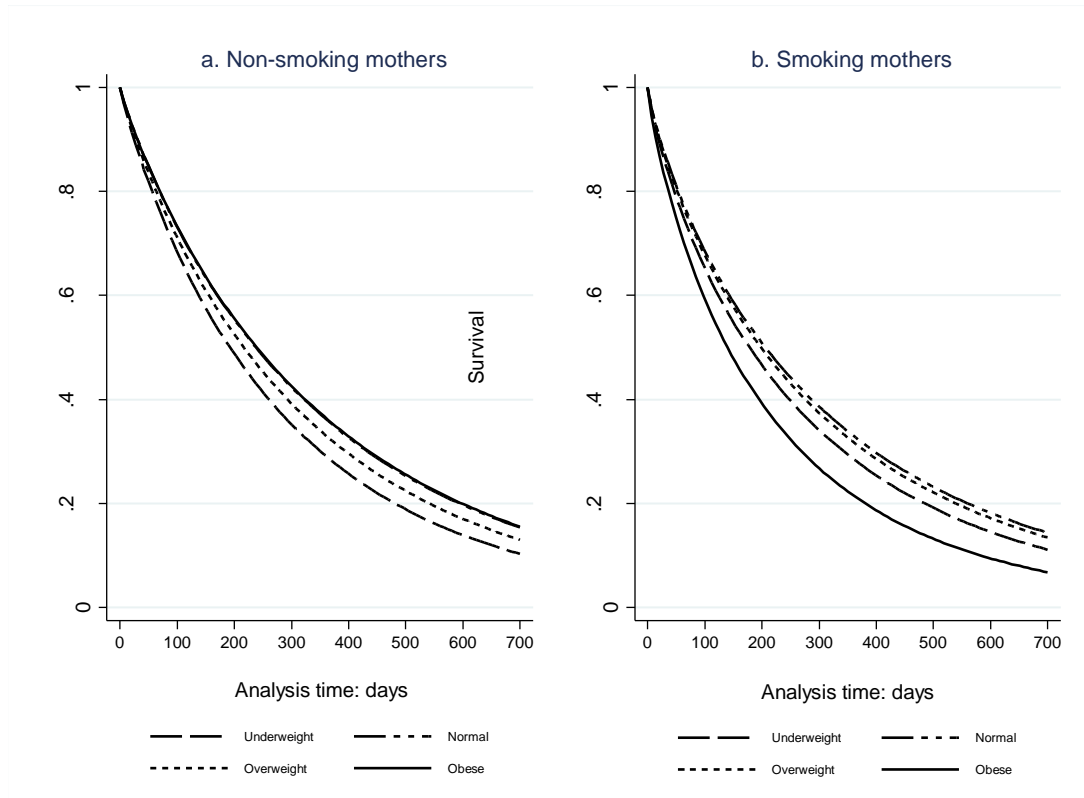


Figure 1. Adjusted survival analyses of total breastfeeding duration as assessed at 24 months post-partum by pre-pregnancy BMI category, among a) non-smoking mothers and b) smoking mothers. Analyses controlled for maternal age, education, parity, history of diseases in pregnancy (diabetes and arterial hypertension), alcohol consumption, child's sex, gestational age, birth weight, and type of delivery.

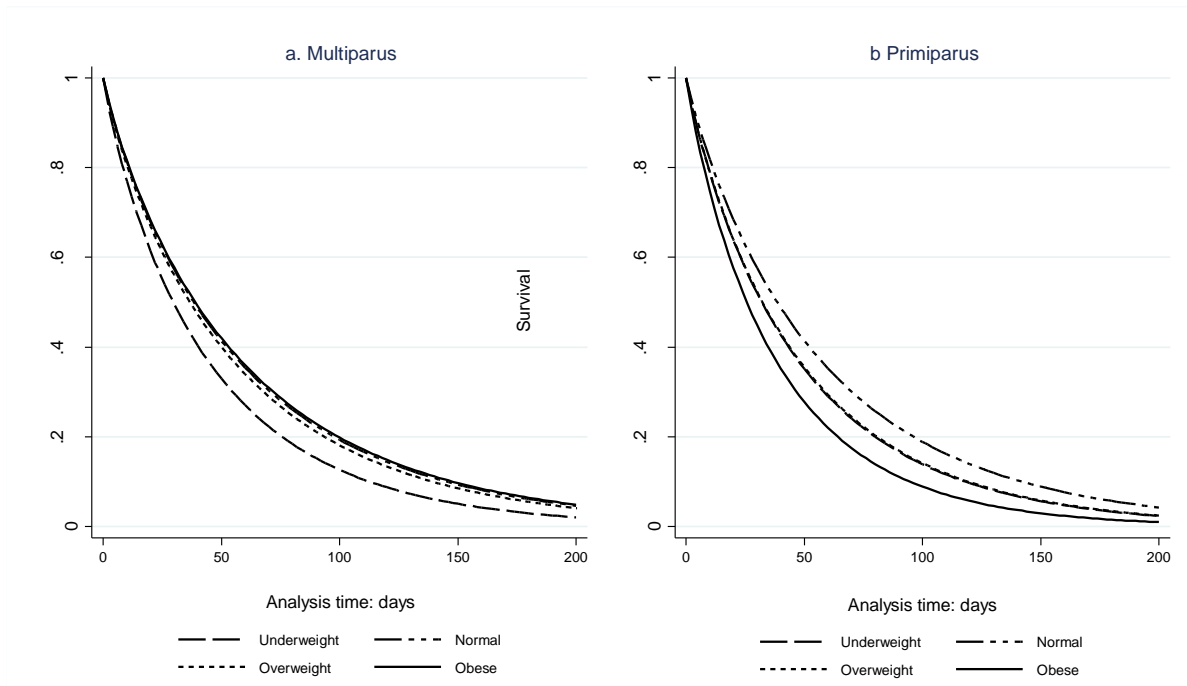


Figure 2. Survival analyses for exclusive breastfeeding until 6 months post-partum by pre-pregnancy BMI category, among a) multiparous and b) primiparous. Analyses controlled for maternal age, education, smoking, history of diseases (diabetes and arterial hypertension), alcohol consumption, child's sex, gestational age, birth weight, and type of delivery.



**Table 2. BF pattern at 3 months of age according to maternal demographic, socio-economic, reproductive and behavioral characteristics, and to child characteristics at birth. 2004 Cohort Pelotas, Brazil**

Co-variables	N (%)	Breastfeeding pattern at 3 months of age				P value
		Weaned N (%)	Partial N (%)	Predominant N (%)	Exclusive N (%)	
<b>Total</b>	4011	1044 (26.0)	1157 (28.8)	726 (18.1)	1084 (27.0)	
<b>Pre-pregnancy BMI</b>						
Underweight	181 (4.8)	55 (30.4)	55 (30.4)	33 (18.2)	38 (21.0)	<0.001
Normal	2286 (60.9)	542 (23.7)	683 (29.9)	408 (17.9)	653 (28.6)	
Overweight	877 (23.3)	222 (25.3)	235 (26.8)	177 (20.2)	243 (27.7)	
Obesity	413 (10.9)	142 (34.6)	102 (24.7)	64 (15.5)	104 (25.2)	
<b>GWG (IOM)</b>						
Insufficient	1131 (30.4)	296 (26.2)	352 (31.1)	198 (17.5)	285 (25.2)	0.07
Sufficient	1355 (36.4)	334 (24.7)	386 (28.5)	241 (17.8)	394 (29.1)	
Excessive	1237 (33.2)	324 (26.2)	321 (26.0)	241 (19.5)	351 (28.4)	

P value: chi-squared test

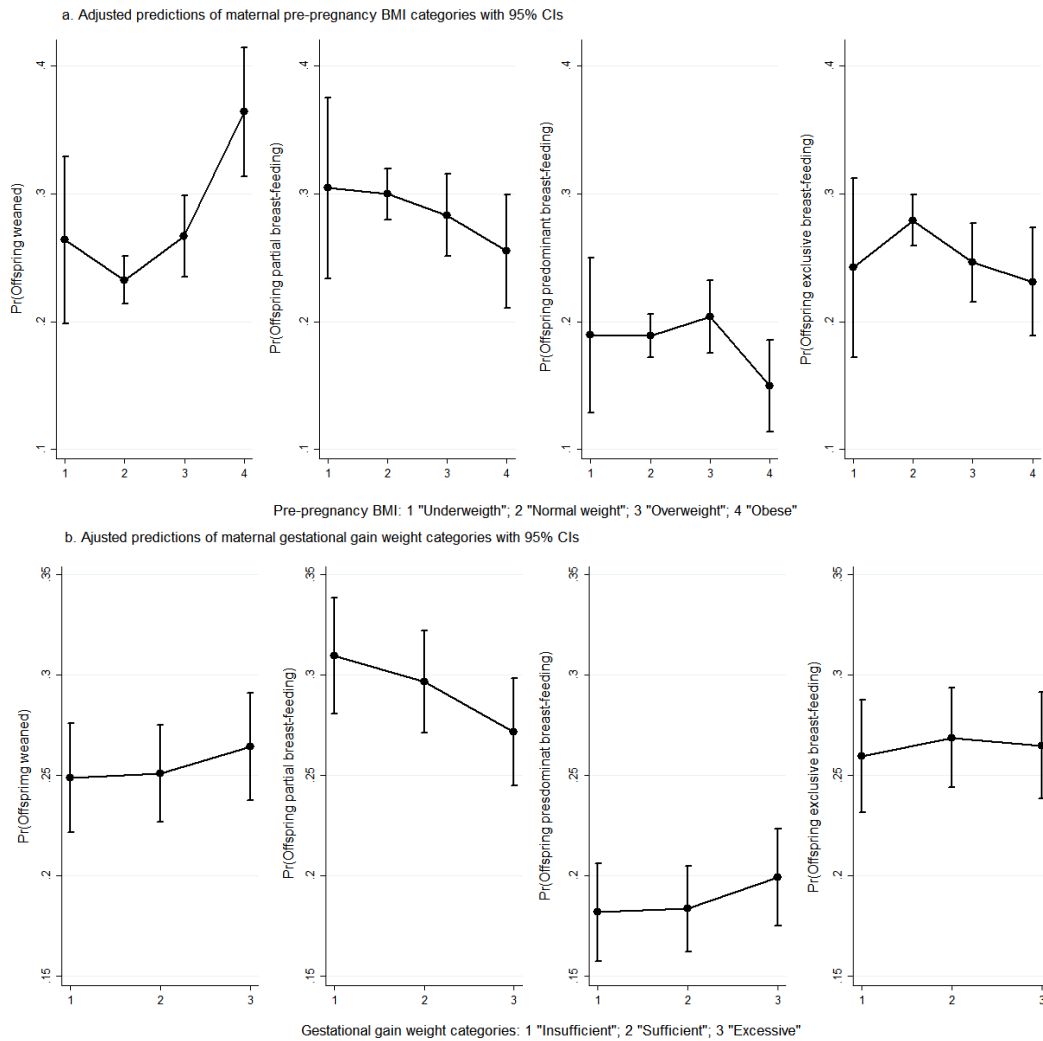


Figure 3. Predicted probabilities of breastfeeding (BF) patterns at 3 months of age according to: a) maternal pre-pregnancy body mass index (BMI) categories (analyses controlled for family income, maternal age, education, parity, history of diabetes and arterial hypertension, alcohol consumption, smoking, GWG, child's sex, gestational age, birth weight, and type of delivery); b) Gestational weight gain (GWG) in IOM categories (analyses controlled for family income, maternal age, education, parity, pre-pregnancy BMI, history of diabetes and arterial hypertension, alcohol consumption, smoking, child's sex, gestational age, birth weight, and type of delivery).

#### **4. COMUNICADO PARA IMPRESA**

- **Obesidade materna, amamentação e gordura nas crianças**

## **Obesidade materna, amamentação e gordura nas crianças**

A epidemia da obesidade atualmente se expande a populações mais jovens. Por meio da informação gerada nos acompanhamentos da “Coorte de Nascimentos de 2004 em Pelotas”, a transição nutricional em populações escolares é atualmente monitorada, e fatores de risco maternos para o desenvolvimento da obesidade estudados. No quinto acompanhamento (2011) da Coorte 2004, a composição corporal de 3722 crianças com uma idade entre 6 e 7 anos foi avaliada por modernos equipamentos (DEXA, BODYPOD), que permitem diferenciar a gordura corporal da massa livre de gordura. Considerando a obesidade ou sobrepeso materno pré-gestacionais e o ganho gestacional excessivo de peso materno como possíveis fatores de risco para a obesidade nas crianças, identificamos que as crianças acumulam maior quantidade de gordura corporal quando são filhas de mães com antecedente de obesidade ou sobrepeso antes da gravidez, ou de mães que ganharam excessivamente peso gestacional, em comparação com crianças filhas de mães com peso normal ou com ganho de peso gestacional adequado. Também foi identificado que as mulheres obesas desmamam precocemente seus filhos e que a amamentação exclusiva é mais curta, em comparação com as mulheres que têm peso normal.