



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



**Influência do índice de massa corporal materno pré-gestacional sobre fatores  
de risco cardiometabólicos e composição corporal dos filhos**

**TESE DE DOUTORADO**

**Mariane da Silva Dias**

**Pelotas**

**2021**

**Mariane da Silva Dias**

**Influência do índice de massa corporal materno pré-gestacional sobre fatores de risco cardiometabólicos e composição corporal dos filhos**

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

**Orientador:** Prof. Bernardo Lessa Horta

**Pelotas**

**2021**

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas  
Catalogação na Publicação

D541i Dias, Mariane da Silva

Influência do índice de massa corporal materno pré-gestacional sobre fatores de risco cardiometabólicos e composição corporal dos filhos / Mariane da Silva Dias ; Bernardo Lessa Horta, orientador. — Pelotas, 2021.

222 f. : il.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, 2021.

1. Epidemiologia. 2. Ciclo vital. 3. Fatores de risco cardiometabólicos. 4. Composição corporal. I. Horta, Bernardo Lessa, orient. II. Título.

CDD : 614.4

Elaborada por Elionara Giovana Rech CRB: 10/1693

**Mariane da Silva Dias**

**Influência do índice de massa corporal materno pré-gestacional sobre fatores de risco cardiometabólicos e composição corporal dos filhos**

**Banca Examinadora:**

**Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta (presidente)**

Universidade Federal de Pelotas

**Prof. Dr. Antônio Augusto Moura da Silva (examinador)**

Universidade Federal do Maranhão

**Prof. Dra. Iná da Silva dos Santos (examinadora)**

Universidade Federal de Pelotas

**Prof. Dra. Janaína Vieira dos Santos Motta (examinadora)**

Universidade Federal de Pelotas

## **Agradecimentos**

À minha mãe, por ser meu maior exemplo, por todo incentivo, amor e cuidado dedicado a mim ao longo de toda minha vida.

Aos meus afilhados, pois me incentivam a evoluir como ser humano para construir um futuro melhor para eles.

Ao meu namorado, por sempre me estimular meu crescimento e por ser meu companheiro.

Ao meu orientador professor Bernardo Horta, por todo tempo investido na minha formação, por toda paciência e oportunidades.

Aos membros da banca, professores Antônio Augusto, Iná e Janaina. Por terem aceitado o convite para avaliar a presente tese e pelas considerações para o aperfeiçoamento do trabalho.

Às minhas amigas, Francine, Priscila, Marina, Luísa e Laísa, por todo apoio ao longo desses anos, vocês tornaram essa experiência ainda mais especial. Aos demais colegas, por todo conhecimento e conversas trocadas nesse processo.

A todos os professores e funcionários do Centro de Pesquisas Epidemiológicas, pelo aprendizado e assistência.

## Resumo

DIAS, Mariane da Silva. **Influência do índice de massa corporal materno pré-gestacional sobre fatores de risco cardiometabólicos e composição corporal dos filhos**. 2021. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas (UFPel).

O excesso de peso é um fator de risco para doenças crônicas não transmissíveis e para diversos desfechos adversos a saúde dos indivíduos. No tocante ao excesso em mulheres em idade fértil tem se observado a relação com desfechos negativos tanto na gestação e no período pós-natal, como também ao longo da vida dos filhos. Com relação aos desfechos ao longo da vida dos filhos, evidências sugerem que filhos de mães com excesso de peso apresentam maior risco de sobrepeso e obesidade, pior composição corporal e maior pressão arterial em relação aos filhos de mães com peso normal. Com relação a glicemia e perfil lipídico as evidências são escassas e controversas. A presente tese teve como objetivo avaliar a associação do índice de massa corporal materno pré-gestacional com fatores de risco cardiometabólicos e composição corporal dos filhos na infância e vida adulta, em três coortes de nascimento da cidade de Pelotas (1982, 1993 e 2004), Rio Grande do Sul, Brasil. Também avaliamos os possíveis mediadores dessas associações. O primeiro artigo original da tese avaliou a associação do índice de massa corporal materno pré-gestacional com medidas antropométricas e de composição corporal dos filhos, filhos de mães com sobrepeso e obesidade pré-gestacional apresentaram maior índice de massa corporal, circunferência da cintura e índice de massa gorda. Essa diferença foi maior entre as participantes do sexo feminino, os resultados foram similares nas três coortes exceto para altura. Na análise de mediação foi observado que peso ao nascer explicou parte da associação. O segundo artigo original da tese avaliou a influência do índice de massa corporal materno pré-gestacional sobre fatores de risco cardiometabólicos, para este estudo os dados das três coortes foram agrupados na análise que avaliou a associação com a pressão arterial, a coorte de 2004 não foi incluída nas análises de glicose e colesterol não HDL, pois não tinha dados disponíveis. Os filhos de mães com sobrepeso e obesidade apresentaram maiores médias de colesterol não HDL, pressão sistólica e diastólica, em relação aos filhos de mães com peso normal. Não foi observada associação com glicemia ao acaso dos filhos, e a análise de mediação mostrou que o índice de massa corporal dos filhos

explicou toda associação do índice de massa corporal materno pré-gestacional com a pressão arterial dos filhos e o colesterol não HDL. Por fim, o terceiro artigo de revisão sistemática e meta-análise avaliou a influência do IMC materno pré-gestacional sobre a composição corporal e fatores de risco cardiometabólicos dos filhos, observou associação com IMC dos filhos, risco de sobrepeso e obesidade, pressão sistólica e diastólica. Não foi possível realizar uma meta-análise para os desfechos glicose, colesterol total e frações e massa magra, pela escassez de estudos que avaliaram esses desfechos. Foram encontradas algumas limitações metodológicas nos estudos incluídos na revisão, tais como ajuste para possíveis mediadores e falta de ajuste para confundimento por nível socioeconômico. Estudos futuros devem construir modelos de análise baseados em gráficos acíclicos direcionados para evitar ajustes desnecessários. Os resultados apresentados na presente tese, sugerem que o índice de massa corporal materno pré-gestacional está associado com fatores de risco cardiometabólicos, medidas antropométricas e de composição corporal dos filhos, e essas consequências a saúde dos filhos se mantiveram da infância até a vida adulta.

## Abstract

DIAS, Mariane da Silva. **Influence of the maternal pre-pregnancy body mass index on offspring cardiometabolic risk factors and body composition**. 2021. Thesis (PhD thesis). Postgraduate Program in Epidemiology. Federal University of Pelotas (UFPel).

Excess weight is a risk factor for chronic non-communicable diseases and for several adverse health outcomes. Among women of fertile age, it has been reported that excess weight is associated with negative outcomes during pregnancy and in the postnatal period, as well as throughout the offspring lifespan. Concerning long-term outcomes, evidence suggests that offspring of overweight or obese mothers have a higher risk of overweight and obesity, worse body composition, and higher blood pressure compared to offspring of normal weight mothers. In regard to glucose and lipid profile, evidence is scarce and controversial. The present thesis aimed at evaluating the association of maternal pre-pregnancy body mass index with offspring cardiometabolic risk factors and body composition from childhood to adulthood, in three Pelotas birth cohorts (1982, 1993, and 2004), Rio Grande do Sul, Brazil. Possible mediators of these associations were also assessed. The first original article of the thesis evaluated the association of maternal pre-pregnancy body mass index with offspring anthropometric measurements and body composition, offspring of overweight or obesity mothers presented a higher body mass index, waist circumference, and fat mass index. These associations were stronger among daughter, and the magnitude of the associations were similar in the three cohorts, except for height. The mediation analysis showed that birth weight was able to explain part of the association. The second original article of the thesis evaluated the association of maternal pre-pregnancy body mass index with offspring cardiometabolic risk factors. For this study, we pooled the data of the three cohorts in the analysis of blood pressure. The 2004 cohort was not included in the analysis of glucose and non-HDL cholesterol, as there was no data available. Offspring of overweight or obese mothers had higher non-HDL cholesterol, systolic and diastolic blood pressure, compared to those of normal weight mothers, whereas no association was observed with random blood glucose, and the mediation analysis showed that offspring body mass index explained the association of maternal pre-pregnancy body mass index with offspring blood pressure and non-HDL cholesterol. Finally, the third article, a systematic review and meta-analysis

assessed the influence of maternal pre-pregnancy body mass index on offspring body composition and cardiometabolic risk factors. And, maternal pre-pregnancy BMI was associated with offspring BMI, overweight and obesity risk, systolic and diastolic blood pressure. It was not possible to perform a meta-analysis for glucose, total cholesterol and fractions and lean mass, due to the small number of studies. Some methodological limitations were found in the studies, such as adjustment for possible mediators and lack of adjustment for confounding by socioeconomic status. Future studies should be carried out using analysis models based on direct acyclic graphs to avoid unnecessary adjustments. The results presented in this thesis suggest that maternal pre-pregnancy body mass index was associated with offspring cardiometabolic risk factors, anthropometric measures, body composition, and these consequences on the offspring health were observed from childhood to adulthood.

## Sumário

<b>Apresentação</b> .....	12
<b>Seção I. Projeto de Pesquisa</b> .....	13
<b>Resumo</b> .....	15
<b>Artigos Planejados</b> .....	16
<b>Lista de figuras</b> .....	17
<b>Lista de quadros</b> .....	18
<b>Lista de abreviaturas</b> .....	19
<b>1. Introdução</b> .....	21
<b>2. Revisão da literatura</b> .....	24
2.1 Índice de massa corporal materno pré-gestacional e índice de massa corporal dos filhos .....	27
2.2 Índice de massa corporal materno pré-gestacional e medidas de composição corporal dos filhos .....	37
2.3 Índice de massa corporal materno pré-gestacional e fatores metabólicos de risco cardiovascular nos filhos .....	48
2.4 Conclusão .....	56
<b>3. Marco teórico</b> .....	58
<b>4. Justificativa</b> .....	62
<b>5. Objetivos</b> .....	63
5.1 Objetivos específicos .....	63
<b>6. Hipóteses</b> .....	64
<b>7. Materiais e Métodos</b> .....	65
7.1 Delineamento do estudo .....	65
7.2 População em estudo .....	65
7.3 Critérios de inclusão do estudo .....	65
7.4 Critérios de exclusão do estudo .....	65
7.5 Coorte de nascidos vivos em Pelotas de 1982 .....	65
7.5.1 Logística do acompanhamento aos 30 anos .....	66
7.5.2 Organização e planejamento do acompanhamento aos 30 anos .....	66
7.5.3 Localização dos participantes .....	66
7.5.4 Recrutamento, treinamento, padronização e seleção da equipe de pesquisa .....	67

7.5.5 Estudo piloto .....	67
7.5.6 Coleta de dados .....	68
7.6 Coorte de nascidos vivos em Pelotas de 1993 .....	68
7.6.1 Logística do acompanhamento aos 22 anos .....	69
7.6.2 Organização e planejamento do acompanhamento aos 22 anos .....	69
7.6.3 Localização dos participantes .....	69
7.6.4 Recrutamento, treinamento, padronização e seleção da equipe de pesquisa .....	70
7.6.5 Estudo piloto .....	71
7.6.6 Coleta de dados .....	71
7.7 Coorte de nascidos vivos em Pelotas de 2004 .....	71
7.7.1 Logística do acompanhamento aos 11 anos .....	72
7.7.2 Organização e planejamento do acompanhamento aos 11 anos .....	72
7.7.3 Localização dos participantes .....	72
7.7.4 Recrutamento, treinamento, padronização e seleção da equipe de pesquisa .....	73
7.7.5 Estudo piloto .....	73
7.7.6 Coleta de dados .....	74
7.8 Instrumentos .....	74
7.9 Instrumentos para a coleta dos desfechos .....	74
7.10 Instrumento para a coleta da exposição .....	75
7.11 Plano de análise do primeiro estudo .....	76
7.12 Plano de análise do segundo estudo .....	79
7.13 Cálculo do poder .....	81
7.14 Metodologia do terceiro estudo .....	82
7.15 Aspectos éticos .....	82
7.16 Divulgação dos resultados .....	82
<b>8. Cronograma .....</b>	<b>83</b>
<b>9. Financiamento .....</b>	<b>83</b>
<b>10. Referências bibliográficas .....</b>	<b>84</b>
<b>Seção II. Modificações no projeto .....</b>	<b>91</b>
<b>Seção III. Artigos resultantes da tese .....</b>	<b>94</b>

<b>Artigo 1.</b> <i>Influence of maternal pre-pregnancy body mass index on offspring body composition and cardiometabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis</i> .....	95
<b>Artigo 2.</b> <i>Influence of maternal pre-pregnancy nutritional status on offspring anthropometric measurements and body composition in three Brazilian Birth Cohorts</i> .....	123
<b>Artigo 3.</b> <i>Association between maternal pre-pregnancy body mass index with offspring cardiometabolic risk factors: Analysis of three Brazilian birth cohorts</i> .....	151
<b>Seção IV. Considerações finais</b> .....	171
<b>Seção V. Nota à imprensa</b> .....	174
<b>Seção VI. Relatório do trabalho de campo</b> .....	176

## **Apresentação**

Esta tese foi desenvolvida segundo os moldes regimentais adotados pelo Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia (PPGE) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel).

E tem como objetivo avaliar a associação entre índice de massa corporal materno pré-gestacional com medidas de composição corporal e fatores de risco cardiometabólicos nos filhos, participantes das coortes de nascimentos de Pelotas dos anos de 1982, 1993 e 2004, com idade de 30, 22 e 11 anos respectivamente.

Este volume está estruturado em cinco seções:

Seção I. Projeto de Pesquisa

Seção II. Modificações no projeto

Seção III. Artigos resultantes da tese

Seção IV. Considerações finais

Seção V. Nota à imprensa

Seção VI. Relatório do trabalho de campo

## **Seção I. Projeto de Pesquisa**



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



Influência do índice de massa corporal materno pré-gestacional sobre fatores de risco cardiometabólicos e composição corporal dos filhos em idade adulta

**PROJETO DE PESQUISA**

**Doutoranda: Mariane da Silva Dias**

**Orientador: Bernardo Lessa Horta**

**Pelotas, 2018.**

## Resumo

O excesso de peso é definido como índice de massa corporal  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup> e apresenta elevadas prevalências em todos os países, em diversas faixas etárias e em ambos os sexos. Evidências sugerem que a sua ocorrência está associada a uma maior probabilidade de desenvolver doenças crônicas não transmissíveis. Especificamente, em relação às mulheres, está associado à pior saúde reprodutiva e a desfechos na gestação. No tocante ao índice de massa corporal materno pré-gestacional, acredita-se que ele possua efeitos sobre desfechos neonatais e é de grande interesse entender a sua influência ao longo da vida na saúde dos filhos. O presente estudo tem como objetivo avaliar a associação entre índice de massa corporal materno pré-gestacional com fatores de risco cardiometabólicos e uma pior composição corporal dos filhos na adolescência e na vida adulta. Para este fim, serão utilizados dados de três coortes de nascimento de Pelotas, 1982, 1993 e 2004 (acompanhamento dos 30, 22 e 11 anos respectivamente). Será realizada a análise de associação da exposição com variáveis antropométricas (índice de massa corporal e circunferência da cintura), de composição corporal (percentual de gordura corporal e massa livre de gordura) e com variáveis referentes ao perfil metabólico (pressão arterial, glicemia, colesterol total, LDL e HDL), que serão ajustadas para possíveis fatores de confusão. Além disso, será realizada análise de mediação. Por fim, será realizada uma revisão sistemática sobre a associação entre índice de massa corporal pré-gestacional materno e fatores de risco cardiometabólicos nos filhos.

## **Artigos Planejados**

**Artigo 1:** Relação entre índice de massa corporal materno pré-gestacional e composição corporal dos filhos na adolescência e na vida adulta: Análise de três coortes de nascimentos da cidade de Pelotas.

**Artigo 2:** Relação entre IMC materno pré-gestacional e perfil metabólico dos filhos na adolescência e na vida adulta: Análise de duas coortes de nascimentos da cidade de Pelotas.

**Artigo 3:** Influência do índice de massa corporal materna pré-gestacional sobre a composição corporal e fatores metabólicos de risco cardiovascular nos filhos: Revisão Sistemática e Meta-Análise

## Lista de figuras

<b>Figura 1.</b> Fluxograma de seleção dos artigos na revisão de literatura.....	23
<b>Figura 2.</b> Modelo teórico da relação entre índice de massa corporal materna pré-gestacional e fatores metabólicos de risco cardiovascular .....	59
<b>Figura 3.</b> Possíveis fatores de confusão e mediadores na associação entre índice de massa corporal pré-gestacional materno e composição corporal dos filhos na vida adulta .....	77
<b>Figura 4.</b> Possíveis fatores de confusão e mediadores na associação entre índice de massa corporal pré-gestacional materno e perfil metabólico dos filhos na vida adulta .....	78

## Lista de quadros

<b>Quadro 1.</b> Termos de busca utilizados e número de artigos obtidos nas diferentes base de dados .....	24
<b>Quadro 2.</b> Artigos selecionados sobre associação de índice de massa corporal materno pré-gestacional e índice de massa corporal dos filhos.....	29
<b>Quadro 3.</b> Artigos selecionados sobre associação de índice de massa corporal materno pré-gestacional e medidas de composição corporal dos filhos .....	38
<b>Quadro 4.</b> Artigos selecionados sobre associação de índice de massa corporal materno pré-gestacional e fatores metabólicos de risco cardiovascular nos filhos .....	49
<b>Quadro 5.</b> População avaliada nos acompanhamentos da coorte de nascimentos de 1982 de Pelotas – RS .....	64
<b>Quadro 6.</b> População avaliada nos acompanhamentos da coorte de nascimentos de 1993 de Pelotas – RS .....	66
<b>Quadro 7.</b> População avaliada nos acompanhamentos da coorte de nascimentos de 2004 de Pelotas – RS .....	70
<b>Quadro 8.</b> Cálculo do poder para as variáveis desfecho estudadas .....	79

### **Lista de abreviaturas**

CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CC	Circunferência da cintura
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DCNT	Doença crônica não transmissível
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
FAPERGS	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IQD-R	Índice de Qualidade da Dieta Revisado
IMC	Índice de massa corporal
MLG	Massa livre de gordura
%GC	Percentual de gordura corporal
QFA	Questionário de Frequência Alimentar

## **Sumário**

<b>1</b>	<b>Introdução</b> .....	<b>21</b>
<b>2</b>	<b>Revisão da literatura</b> .....	<b>24</b>
<b>3</b>	<b>Marco teórico</b> .....	<b>58</b>
<b>4</b>	<b>Justificativa</b> .....	<b>43</b>
<b>5</b>	<b>Objetivos</b> .....	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>Hipóteses</b> .....	<b>64</b>
<b>7</b>	<b>Materiais e Métodos</b> .....	<b>65</b>
<b>8</b>	<b>Cronograma</b> .....	<b>83</b>
<b>9</b>	<b>Financiamento</b> .....	<b>63</b>
<b>10</b>	<b>Referências bibliográficas</b> .....	<b>64</b>

## 1 Introdução

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são a principal causa de óbito no mundo, sendo responsáveis por cerca de 72% das mortes (THE GBD 2015 OBESITY COLLABORATORS, 2017) e 40% desses óbitos são prematuros, sendo mais frequentes em países de baixa e média renda (48%), do que nos de alta renda (28%) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). A elevada incidência de DCNT é decorrente tanto da maior expectativa de vida, como também do aumento na prevalência de fatores de risco tais como obesidade, hipertensão arterial e diabetes

No Brasil, as DCNT também são a principal carga de doença e a morbimortalidade é maior na população com menor nível socioeconômico. Por outro lado, tem sido observada a redução nos coeficientes de mortalidade por idade, essa redução é atribuível ao declínio da ocorrência da mortes por doenças cardiovasculares e respiratórias crônicas (redução de 31% e 38%, respectivamente), acredita-se que esse declínio observado é decorrente de políticas antitabagistas e expansão do acesso à atenção básica em saúde (SCHMIDT et al., 2011).

No que diz respeito aos fatores de risco comportamentais de DCNT, enquanto o tabagismo tem diminuído, outros fatores, como o consumo abusivo de álcool, inatividade física, excesso de peso e obesidade têm aumentado (SCHMIDT et al., 2011). No que concerne à obesidade, sua prevalência tem aumentado em todos os países e, com isso, seu impacto na morbimortalidade também está elevado. O *Non-Communicable Diseases Risk Factor Collaboration* (NCD-RisC) estima que em nível global, o índice de massa corporal (IMC), em homens com 18 anos ou mais, aumentou de 21,7 Kg/m<sup>2</sup> para 24,2 Kg/m<sup>2</sup>, entre 1975 e 2014 (NCD-RISC, 2016). No mesmo período, o IMC médio em mulheres da mesma faixa etária, aumentou de 22,1 Kg/m<sup>2</sup> para 24,4 Kg/m<sup>2</sup>. Baseado nesse incremento no IMC, estima-se que em 2025 a prevalência global de obesidade será de 18% nos homens e 21% nas mulheres (NCD-RISC, 2016).

No Brasil, de acordo com a Pesquisa de Orçamento Familiar (POF), entre 2003 e 2009, a prevalência de excesso de peso em adultos de 20 anos ou mais aumentou de 41,1% para 50% nos homens e, nas mulheres, passou de 40% para 48% (IBGE, 2010). A pesquisa sobre vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL), realizada com indivíduos de 18 anos ou mais moradores das 26 capitais brasileiras e Distrito Federal, também observou

aumento na prevalência de excesso de peso autorreferido, passando de 43,2% em 2006 para 53,8% em 2016 (MINISTÉRIO DA SAÚDE et al., 2017).

Na coorte de nascimentos de Pelotas de 1982, também foram verificados aumentos na prevalência de excesso de peso e na obesidade entre os 15 e 30 anos, passando de 22,9% para 62,9% e de 7,5% para 22,1%, respectivamente. Nas mulheres, esse aumento foi de 23,6% para 52,4% para o excesso de peso e de 6,6% para 23,8% para a obesidade (LIMA et al., 2015).

No que diz respeito à obesidade nas mulheres, além do risco para DCNT, o excesso de peso em idade reprodutiva está associado à ocorrência de eventos adversos na gestação e no parto, tais como diabetes gestacional, eclampsia, baixo Apgar, macrossomia fetal, natimortalidade, anomalias congênitas, hipoglicemia e maior mortalidade na infância (GAILLARD, 2015; JOHANSSON et al., 2014).

Além de consequências neonatais, o estado nutricional materno pode estar relacionado à outros eventos adversos ao longo da vida dos filhos, como desenvolvimento de fatores metabólicos de risco cardiovascular, tais como resistência à insulina, pressão arterial elevada, alterações no perfil lipídico, obesidade, assim como à uma pior composição corporal dos filhos, com um maior percentual de gordura corporal e menor percentual de massa magra (GAILLARD, 2015; WHITAKER; DIETZ, 1998).

Filhos de mães com sobrepeso ou obesidade pré-gestacional teriam maior risco de obesidade, maior percentual de gordura corporal, bem como menor percentual de massa magra na infância e na idade adulta (GAILLARD, 2015; GODFREY et al., 2017; POSTON; HARTHOORN; VAN DER BEEK, 2011). Assim como perfil lipídico alterado e aumento da glicemia e pressão arterial e, na vida adulta, maior mortalidade por doenças cardiovasculares (POSTON; HARTHOORN; VAN DER BEEK, 2011; REYNOLDS et al., 2013).

Além de avaliar as consequências a longo prazo da exposição intrauterina à obesidade, é importante determinar como essas associações estão ocorrendo em uma sociedade que está passando por um rápido processo de transição nutricional. No Brasil, conforme mencionado previamente, estamos observando um grande aumento na prevalência de excesso de peso - nas coortes de nascimentos de Pelotas, a prevalência de excesso de peso materno pré-gestacional aumentou de 22,1% para 47,0% entre 1982 e 2015 (HORTA et al., [s.d.]).

No tocante aos mecanismos relacionados a essa associação, também deve-se determinar se a relação do excesso de peso materno pré-gestacional com uma pior composição corporal e fatores de risco cardiometabólico dos filhos é decorrente de uma associação direta ou se é devido às diferenças em comportamentos de saúde entre filhos de mães com excesso de peso ou não. Estudos apontam para uma relação direta entre obesidade materna e programação de fatores de risco metabólicos, através da metilação no DNA e mudanças no microbioma da prole (GODFREY et al., 2017). Além disso, a exposição intrauterina à glicemia elevada acarretaria uma desregulação hormonal que programaria o desenvolvimento de fatores metabólicos de risco cardiovascular (GAILLARD, 2015).

Com o objetivo de compreender de que forma se dá a relação do excesso de peso materno pré-gestacional com a composição corporal e a programação do risco cardiovascular nos filhos, o presente estudo irá avaliar se essa relação ocorre de forma direta ou se é mediada por fatores comportamentais. Serão utilizados dados de três coortes de nascimentos de Pelotas – Rio Grande do Sul, Brasil, com intuito de avaliar se essa associação pode ser observada nas diferentes faixas etárias dos filhos.

## 2 Revisão da literatura

A revisão da literatura tentou identificar estudos que avaliaram a relação do estado nutricional pré-gestacional materno com composição corporal e fatores metabólicos de risco para doenças crônicas não transmissíveis, tais como: excesso de peso/ obesidade, gordura corporal elevada, glicemia elevada, hipertensão arterial e alterações no perfil lipídico.

As buscas foram realizadas nas bases de dados eletrônicas *PubMed*, *Web of Science* e LILACS. Para definição dos termos de busca além dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH), foi realizada busca exploratória para identificar palavras-chave consistentes em artigos da área. Na busca da literatura, foram utilizadas as seguintes palavras-chaves como descritores:

**Exposição:** *Pre-pregnancy weight, pre-pregnancy overweight, pre-pregnancy obesity, pre-pregnancy body mass index e pre-pregnancy body composition.*

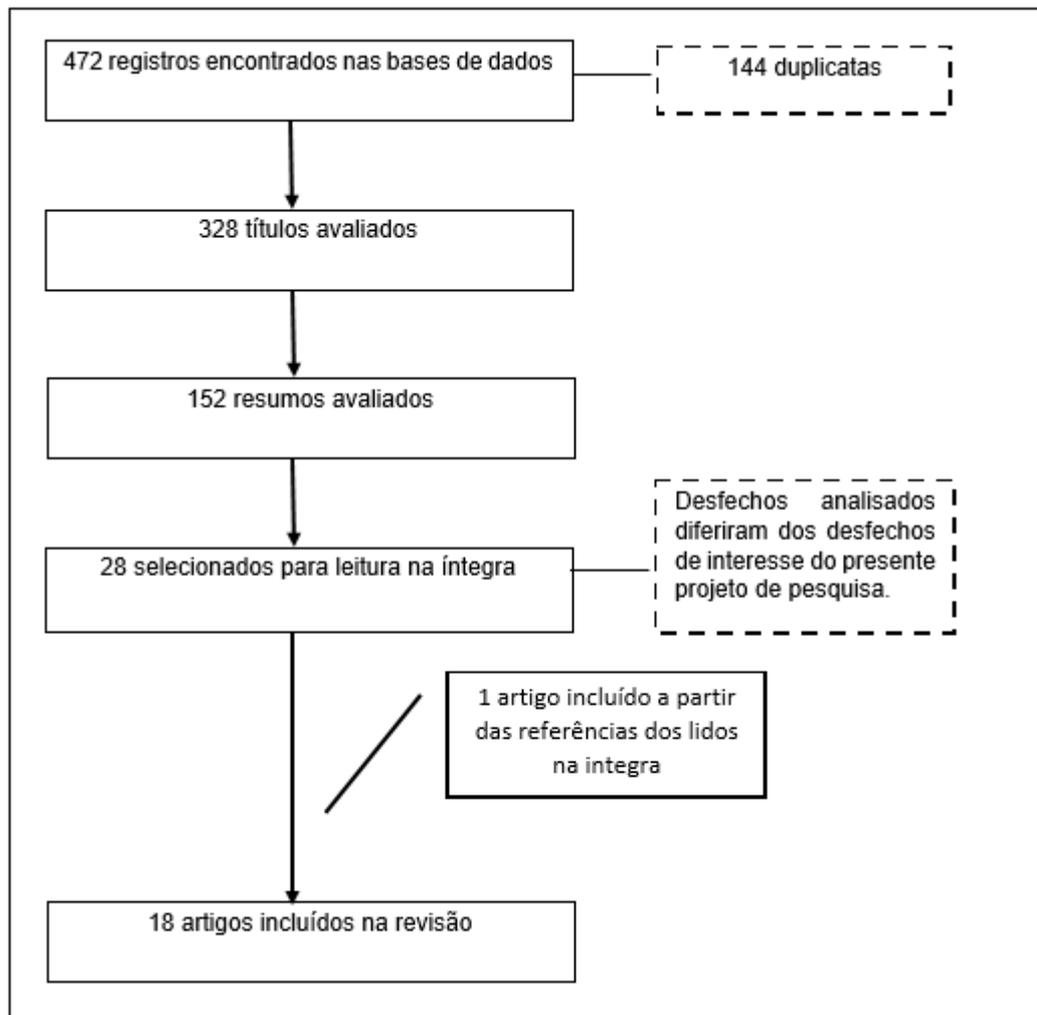
**Desfechos:** a) *body composition, body fat mass, body fat percentage, fat mass, lean mass, fat mass index, lean mass index, fat free mass, body mass index, adiposity, obesity, overweight e nutritional status;* b) *diabetes, type 2 diabetes, diabetes mellitus, diabetic, insulin resistance;* c) *hypertension, arterial hypertension, blood pressure, diastolic blood pressure, diastolic pressure;* c) *dyslipidemia, total cholesterol, high cholesterol, LDL cholesterol.*

Na busca da literatura, cada um dos descritores para estado nutricional materno pré-gestacional foi combinado com os descritores de composição corporal e fatores metabólicos de risco para doenças cardiovasculares (Quadro 1).

Para fazer parte da revisão de literatura, os estudos deveriam ser observacionais do tipo coorte, realizados em humanos, que avaliaram a associação do estado nutricional materno pré-gestacional com medidas antropométricas, e de composição corporal, glicemia, colesterol total e frações (LDL e HDL) e pressão arterial. Foram incluídos estudos que apresentavam resultados nos filhos com no mínimo um ano de idade e excluídos aqueles em que as mães apresentavam alguma condição clínica especial.

A Figura 1 apresenta o fluxograma de seleção dos artigos, em que aqueles selecionados foram avaliados e foram extraídos os principais resultados, como delineamento, amostra, faixa etária em que os desfechos foram mensurados e variáveis de ajuste. Com relação aos critérios da exclusão dos artigos que foram lidos

na íntegra, os estudos analisavam desfechos diferentes, tais como, peso ao nascer, obesidade de rebote, padrão de crescimento (peso, altura e IMC para idade) e ganho de peso nos filhos. O Quadro 1 apresenta os descritores utilizados nas buscas em diferentes bases de dados e o número de artigos identificados.



**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos artigos na revisão de literatura.

**Quadro 1.** Termos de busca utilizados e número de artigos obtidos nas diferentes base de dados.

DESCRITORES	PUBMED	WEB OF SCIENCE	LILACS
TÍTULOS ENCONTRADOS			
<i>Pre-pregnancy weight OR pre-pregnancy overweight OR pre-pregnancy obesity OR pre-pregnancy body mass index OR pre-pregnancy body composition OR pre-pregnancy nutritional status</i>	1950	1788	41525
<i>metabolic syndrome OR body composition OR body mass index OR obesity OR overweight OR nutritional status OR diabetes OR insulin resistance OR glucose OR glycemia OR hypertension OR blood pressure OR diastolic blood pressure OR systolic blood pressure OR cholesterol OR LDL OR HDL OR blood lipids OR triglycerides</i>	2479541	2008077	2435848
<i>Offspring</i>	63088	79677	66605
<b>TOTAL DE TÍTULOS OBTIDOS PELA COMBINAÇÃO</b>	238	227	7

## 2.1 Índice de massa corporal materno pré-gestacional e índice de massa corporal dos filhos

Foram encontrados 12 artigos (Quadro 2) que avaliaram a associação entre índice de massa corporal (IMC) materno pré-gestacional e dos filhos, sendo todos estudos longitudinais.

Com relação ao modo de categorizar o IMC materno, cinco analisaram a variável de forma contínua, seis de forma categórica usando diferentes pontos de corte para categorizar o IMC materno e um estudo analisou a variável de ambas as formas.

No tocante ao desfecho, oito estudos avaliaram o IMC dos filhos de forma contínua, dois avaliaram de forma categórica e dois avaliaram de ambas as formas. No que diz respeito a informação sobre o IMC do filho, dois estudos utilizaram peso e altura auto referido, enquanto nos demais o peso e a altura foram medidos.

A idade em que foi realizada a avaliação antropométrica variou entre os estudos: dez avaliaram apenas crianças, um adolescente, três adultos, dois avaliaram adolescentes e adultos e três avaliaram crianças, adolescentes e adultos.

Com base em dados coletados pelo *Nurses Health Study II*, Stuebe e colaboradores analisaram uma amostra de meninas nascidas entre 1946 e 1964, foram avaliadas no nascimento, ao completarem 18 anos e em 2001, quando tinham entre 36 e 56 anos de idade. Foram avaliados 26.506 pares de mães-filhas aos 18 anos e 24.751 pares em 2001. Com relação à exposição IMC materno pré-gestacional, foi realizada uma transformação quadrática, para melhor se adequar ao modelo de regressão e os pontos de corte adotados para categorização do IMC em kg/m<sup>2</sup> foram < 22, 22 a < 24, 24 a < 26, 26 a <28 e ≥28. Os autores não apresentaram maiores explicações com relação a escolha dos pontos de corte adotados.

Os dados foram analisados usando regressão multinomial e a exposição foi utilizada da seguinte forma: IMC materno pré-gestacional + IMC materno pré-gestacional ao quadrado e categorizado em cinco grupos (21, 23, 25, 27 e 29). As filhas cujas mães tinham IMC pré-gestacional na categoria 29 apresentaram 6,12 (IC95% 5,07-7,39) vezes mais chances de serem considerados como obesos aos 18 anos e uma chance 3,41 (IC95%:3,01–3,87) vezes maior de obesidade em 2001, em relação às filhas de mães que apresentavam IMC pré-gestacional na categoria 21.

Com relação ao sobrepeso, filhas de mães com IMC na categoria 29 apresentaram 3,49 (IC95% 3,10; 3,92) vezes mais chance de sobrepeso aos 18 anos e uma chance 1,92 (IC95%:1,68–2,19) vez maior de apresentar sobrepeso em 2001 em relação às filhas de mães que apresentavam IMC pré-gestacional na categoria 21. As análises foram ajustadas para possíveis fatores de confusão, porém foram incluídos no ajuste possíveis mediadores, tais como ganho de peso e náusea durante a gravidez, o que pode ter enviesando a estimativa (STUEBE; FORMAN; MICHELS, 2009).

Hochner e colaboradores avaliaram uma subamostra de 1.256 indivíduos com 32 anos de idade, participantes do *Jerusalem Perinatal Study (JPS)*, nascidos entre 1974 e 1976. O IMC materno pré-gestacional esteve associado ao IMC dos filhos aos 32 anos e o aumento em uma unidade do IMC materno pré-gestacional aumentou o IMC dos filhos em 0,48 Kg/m<sup>2</sup> (IC95%: 0,38;0,59). As análises foram ajustadas para fatores de confusão, no entanto os autores incluíram no ajuste possíveis mediadores, tais como ganho de peso gestacional, peso ao nascer, idade gestacional e variáveis do filho (tabagismo e atividade física) (HOCHNER et al., 2012).

Outro estudo realizado no *Jerusalem Perinatal Study*, porém com uma subamostra diferente da citada anteriormente, observou que, para cada aumento de um desvio padrão de IMC materno pré-gestacional, ocorreu um aumento de 1,81 desvio padrão no IMC dos filhos aos 32 anos (P<0,001). As análises foram ajustadas para fatores de confusão, porém foram incluídos no ajuste possíveis mediadores como, por exemplo, peso ao nascer, morbidade materna na gestação, idade gestacional, ganho de peso gestacional e variáveis dos filhos (atividade física e tabagismo) (WANDER et al., 2014).

Kopp e colaboradores, em um estudo longitudinal na Noruega, avaliaram 31.169 crianças aos 3 anos de idade. O IMC materno pré-gestacional esteve positivamente associado ao IMC dos filhos, que aumentou 0,034 Kg/m<sup>2</sup> para cada aumento de uma unidade no IMC materno pré-gestacional. Além disso, o IMC dos filhos de mães com baixo peso foi de 15,7 Kg/m<sup>2</sup>, enquanto nos filhos de mães com obesidade classe III foi de 16,5 Kg/m<sup>2</sup> (P<0,001) (STAMNES KØPP et al., 2012).

Li e colaboradores utilizaram dados de 38.539 indivíduos nascidos entre 2009 e 2011 provenientes de registros de saúde do *Women and Children's Health Center*. Aos 12 meses, 12,3% dos filhos de mães com IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup> estavam obesos,

enquanto para os filhos de mães com IMC  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> a prevalência foi de 27,1%. O IMC materno pré-gestacional esteve positivamente associado ao escore-Z de peso-idade, estatura-idade e peso-estatura ( $P < 0,001$ ). As análises foram ajustadas para possíveis mediadores, como a dieta da criança e diabetes gestacional (LI et al., 2013).

Baseado nos dados da coorte de nascimento *Amsterdam Born Children and their Development* (ABCD), Gademan e colaboradores avaliaram a associação entre IMC materno pré-gestacional e adiposidade dos filhos aos 5 – 6 anos. Para cada aumento de uma unidade de IMC materno pré-gestacional, o IMC dos filhos aos 5–6 anos de idade aumentou 0,10 Kg/m<sup>2</sup> (IC95%: 0,08; 0,12). Observou-se uma RO para risco de excesso de peso de 1,15 (IC95%: 1,10; 1,20) conforme o aumento de uma unidade do IMC materno pré-gestacional. As análises foram ajustadas para possíveis mediadores, como duração da amamentação, tempo de tela e consumo de gordura saturada (GADEMAN et al., 2014).

Oostvogels e colaboradores também utilizaram dados da coorte de nascimento *Amsterdam Born Children and their Development* e avaliaram o padrão de crescimento do IMC dos filhos de acordo com as categorias de IMC pré-gestacional das mães. As análises foram estratificadas para sexo e o sobrepeso materno esteve positivamente associado ao IMC dos filhos (OOSTVOGELS et al., 2017).

Baseado nos dados do *The Mother-Child Cohort (Rhea Study)*, Daraki e colaboradores observaram que filhos de mães com sobrepeso ou obesas apresentaram, aos 4 anos, IMC 0,78 Kg/m<sup>2</sup> (IC95%: 0,44; 1,12) maior do que os filhos de mães sem excesso de peso (DARAKI et al., 2015).

Tan e colaboradores avaliaram 68 crianças, das quais 46 foram recrutadas no *Children's Nutrition Research Center*, por meio de propaganda, e 22 crianças eram provenientes do projeto *Prenatal Exposures and Preeclampsia Prevention* e para cada aumento de uma unidade de IMC materno pré-gestacional o IMC dos filhos aumentou 0,33 Kg/m<sup>2</sup> ( $P=0,003$ ) (TAN et al., 2015).

Baseado nos dados do *The EDEN Mother-Child Cohort*, Jacota e colaboradores observaram que para cada aumento de uma unidade de IMC materno pré-gestacional ocorreu um aumento de 0,79 (EP=0,20) escore-z de IMC dos filhos entre cinco e seis anos de idade (JACOTA et al., 2017).

Rath e colaboradores, na coorte de *Raine*, observaram que filhos de mães com sobrepeso e obesidade apresentaram maior chance de obesidade e as associações

foram observadas tanto na infância como na adolescência e início da idade adulta, sugerindo, portanto, que a associação se manteve. Essas associações foram observadas mesmo após ajuste para possíveis fatores de confusão (RATH et al., 2016).

Na coorte de nascimentos de Roterdã, Holanda (*Generation R Study*), para cada aumento de um desvio padrão de IMC pré-gestacional ocorreu um aumento de 0,17 (IC95%: 0,09; 0,26) desvio padrão de IMC aos 24 meses. A análise foi ajustada para possíveis mediadores, como ganho de peso gestacional, morbidade materna na gestação, peso ao nascer ajustado à idade gestacional, cesariana, duração da amamentação e idade de introdução de alimentos sólidos (JHARAP et al., 2017).

Kaseva e colaboradores relataram que filhas de mãe com sobrepeso ou obesidade apresentaram IMC 1,67 (IC95%: 0,56;2,78) desvio padrão maior do que filhas de mães com peso normal e filhos de mães com sobrepeso ou obesidade apresentaram 2,35 (IC95%: 1,34; 3,36) desvios padrão a mais de IMC, comparado a filhos de mães com IMC normal (KASEVA et al., 2018).

**Quadro 2.** Artigos selecionados sobre associação de índice de massa corporal materno pré-gestacional e índice de massa corporal dos filhos.

Autor, ano	Ano de nascimento dos indivíduos	Tipo de estudo/ Amostra	Idade em que o desfecho foi analisado	Desfecho	Exposição	Variáveis de ajuste	Medida de efeito e IC 95%
Stuebe, 2009	1946-1964	Coorte/ 26506 e 24751	18 anos  36 a 56 anos	Sobrepeso (IMC $\geq 25$ - $<30$ Kg/m <sup>2</sup> ) e obesidade (IMC $\geq 30$ Kg/m <sup>2</sup> )	IMC materno pré-gestacional em quatro categorias (21; 25; 27 e 29 Kg/m <sup>2</sup> )	<b>Ganho de peso gestacional</b> ; fumo materno pré-gestacional; <b>náusea durante a gestação</b> ; <b>ordem de nascimento</b> ; idade materna; história materna de diabetes; IMC paterno; história paterna de diabetes; mãe vive com o pai; escolaridade paterna.	Em relação as filhas de mães com IMC $\leq 21$ kg/m <sup>2</sup> , as razões de odds para obesidade nas filhas foram 2,79 (IC95%: 2,47 – 3,15), 4,26 (IC95%: 3,64 – 4,99) e 6,12 (IC95% 5,07-7,39) Para sobrepeso foram respectivamente 2,14 (IC95%: 2,01 – 2,27), 2,82 (IC95%: 2,60 – 3,07) e 3,49 (IC95% 3,10; 3,92)  As RO para obesidade foram 1,95 (IC95%: 1,85 – 2,06), 2,62 (IC95%: 2,42 – 2,85) e 3,41 (IC95%: 3,01 – 3,87). Para sobrepeso foram 1,46 (IC95%: 1,39 – 1,53), 1,70 (IC95%: 1,56 – 1,84) e 1,92 (IC95%: 1,68 – 2,19)
Hochner, 2012	1974 – 1976	Coorte de nascimento /1256	32 anos	IMC contínuo	IMC materno pré-gestacional contínuo	IMC materno pré-gestacional; <b>ganho de peso gestacional</b> ; etnia; <b>sexo do filho</b> ; <b>paridade</b> ; idade materna; fumo materno; nível	A cada aumento de uma unidade de IMC materno pré-gestacional, o IMC dos filhos aumentou 0,48 Kg/m <sup>2</sup> (IC95%: 0,38;0,59).

Abreviações: IMC índice de massa corporal; IC intervalo de confiança; RR risco relativo; RO razão de odds e  $\beta$  coeficiente de regressão  
**Negrito:** possíveis mediadores utilizados para ajuste

**Quadro 2.** Artigos selecionados sobre associação de índice de massa corporal materno pré-gestacional e índice de massa corporal dos filhos.

Autor, ano	Ano de nascimento dos indivíduos	Tipo de estudo/ Amostra	Idade em que o desfecho foi analisado	Desfecho	Exposição	Variáveis de ajuste	Medida de efeito e IC 95%
						socioeconômico; escolaridade materna; morbidade materna; <b>peso ao nascer; idade gestacional; características dos filhos aos 32 anos fumo; atividade física e escolaridade.</b>	
Kopp, 2012	1999-2009	Coorte de gestantes/ 31169	3 anos	IMC contínuo	IMC pré-gestacional de forma continua e em seis categorias de acordo com a OMS (Baixo peso; eutrófico; sobrepeso; Obesidade I; Obesidade II e Obesidade III)	Idade materna; <b>paridade;</b> escolaridade materna; fumo materno; atividade física materna; <b>IMC paterno; sexo do filho.</b>	A cada aumento de uma unidade de IMC materno, aumentou em 0,034 Kg/m <sup>2</sup> . O IMC dos filhos aos 3 anos. A média de IMC para filhos de mães com baixo peso foi de 15,7 Kg/m <sup>2</sup> e para filhos de mães com obesidade classe III foi de 16,5 Kg/m <sup>2</sup> (P<0,001)
Li, 2013	2009-2011	Coorte de nascimento /38539	12 meses	IMC escore-Z (sobrepeso ≥85 obesidade ≥ 95)	IMC materno pré-gestacional em 4 categorias <18,5; 18,5-23,99; 24,0-27,99 e ≥28 Kg/m <sup>2</sup> .	Idade e altura materna; <b>diabetes gestacional;</b> escolaridade; tabagismo; renda familiar; ocupação materna; <b>modo de alimentação infantil.</b>	A prevalência de obesidade aos 12 meses foi de 12,3% nos filhos de mães com IMC < 18,5 kg/m <sup>2</sup> vs. 27,1% nos de mães com IMC >= 28 kg/m <sup>2</sup> . O IMC materno pré-gestacional se associou positivamente com o escore-Z de peso-idade,

Abreviações: IMC índice de massa corporal; IC intervalo de confiança; RR risco relativo; RO razão de odds e  $\beta$  coeficiente de regressão  
**Negrito:** possíveis mediadores utilizados para ajuste

**Quadro 2.** Artigos selecionados sobre associação de índice de massa corporal materno pré-gestacional e índice de massa corporal dos filhos.

Autor, ano	Ano de nascimento dos indivíduos	Tipo de estudo/ Amostra	Idade em que o desfecho foi analisado	Desfecho	Exposição	Variáveis de ajuste	Medida de efeito e IC 95%
							estatura-idade e peso-estatura (P<0,001)
Gademan, 2014	2003 – 2004	Coorte de nascimento /1727	5 – 6 anos	IMC contínuo e dicotômico (excesso de peso $\geq 17,2$ Kg/m <sup>2</sup> )	IMC materno pré-gestacional de forma contínua	<b>Idade gestacional;</b> idade materna; <b>paridade;</b> etnia; altura materna; escolaridade materna; consumo de bebidas alcoólica e fumo na gestação; hipertensão; <b>características do filho (idade; sexo; duração da amamentação; tempo de tela e consumo de gordura saturada)</b>	Para cada aumento de uma unidade de IMC materno pré-gestacional, o IMC dos filhos aumentou 0,10 Kg/m <sup>2</sup> (IC95%: 0,08; 0,12) A RO para risco de excesso de peso nos filhos foi de 1,15 (IC95%: 1,10; 1,20) conforme o aumento em uma unidade do IMC materno pré-gestacional
Wander, 2014	1974 – 1976	Coorte de nascimento /1249	32 anos	IMC contínuo	IMC pré gestacional contínuo	<b>Sexo do filho;</b> etnia; <b>peso ao nascer;</b> <b>morbidade materna na gestação;</b> <b>paridade;</b> fumo na gestação; nível socioeconômico; <b>idade</b>	Para cada aumento de um desvio padrão de IMC materno pré-gestacional ocorreu um aumento de 1,81 Kg/m <sup>2</sup> (P<0,001) no IMC dos filhos aos 32 anos.

Abreviações: IMC índice de massa corporal; IC intervalo de confiança; RR risco relativo; RO razão de odds e  $\beta$  coeficiente de regressão  
**Negrito:** possíveis mediadores utilizados para ajuste

**Quadro 2.** Artigos selecionados sobre associação de índice de massa corporal materno pré-gestacional e índice de massa corporal dos filhos.

Autor, ano	Ano de nascimento dos indivíduos	Tipo de estudo/ Amostra	Idade em que o desfecho foi analisado	Desfecho	Exposição	Variáveis de ajuste	Medida de efeito e IC 95%
						<b>gestacional; ganho de peso gestacional; idade materna; escolaridade materna; atividade física dos filhos, fumo dos filhos e escolaridade dos filhos.</b>	
Daraki, 2015	2007 – 2008	Coorte de gestantes/ 618	4 anos	IMC contínuo	IMC pré gestacional comparando filhos de mães com sobrepeso/ obesidade ( $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> ): vs IMC $< 25$ kg/m <sup>2</sup> ;	Idade e escolaridade materna; <b>paridade</b> ; fumo na gestação; <b>sexo do filho.</b>	Filhos de mães com sobrepeso ou obesidade apresentaram IMC 0,78 Kg/m <sup>2</sup> maior (IC95%: 0,44;1,12) do que os filhos de mães com peso normal.
Tan, 2015	-	Coorte/ 68	Média de idade 12.6 $\pm$ 0.4 anos (8.0–18.7)	IMC contínuo	IMC pré-gestacional contínuo.	<b>Peso ao nascer</b> ; condição médica materna; <b>estágio de Tanner do filho</b> e raça/etnia.	Para cada aumento de uma unidade de IMC materno pré-gestacional ocorre um aumento de 0,33 Kg/m <sup>2</sup> de IMC nos filhos (P=0,003).
Jacota, 2016	2003 – 2006	Coorte de gestantes/ 1069	5-6 anos	IMC contínuo	IMC pré-gestacional contínuo	Centro de recrutamento; idade materna; escolaridade materna; fumo na gestação	Para cada aumento de uma unidade de IMC materno pré-gestacional ocorreu um aumento de 0,79 Kg/m <sup>2</sup> (EP=0,20) (P<0,001) de escore-z de IMC dos filhos.

**Quadro 2.** Artigos selecionados sobre associação de índice de massa corporal materno pré-gestacional e índice de massa corporal dos filhos.

Autor, ano	Ano de nascimento dos indivíduos	Tipo de estudo/ Amostra	Idade em que o desfecho foi analisado	Desfecho	Exposição	Variáveis de ajuste	Medida de efeito e IC 95%
Rath, 2016	1989 – 1991	Coorte de gestantes/ 2900	1 ano 3 anos 5 anos 14 anos 22 anos	IMC (sobrepeso $\geq$ percentil 85 e $\geq$ 25 até $<30\text{Kg/m}^2$ ; obesidade $\geq$ percentil 95 e $\geq 30\text{ Kg/m}^2$ )	IMC pré gestacional categórico (eutrófico, sobrepeso e obeso segundo pontos de corte da OMS)	Não controlaram para fatores de confusão	Razão de odds de obesidade em filhos de mães com sobrepeso: 1 ano 1,06 (IC95%: 0,54 - 1,88); 3 anos 3,36 (IC95%:1,59- 6,75); 5 anos 2,08 (IC95%: 1,00- 4,04); 14 anos 4,61 (IC95%:2,76- 7,56) e 22 anos 4,58 (IC95%: 2,87- 7,24). Razão de odds de obesidade em filhos de mães obesas: 1 ano 1,44 (IC95%:0,65- 2,85); 3 anos 5,58 (IC95%:2,24- 12,66); 5 anos 4,27 (IC95%:2,00- 8,51); 14 anos 9,72 (IC95%: 5,42- 17,25) e 22 anos 6,96 (IC95%:3,81- 12,52).
Jharap, 2017	2002 – 2006	Coorte de nascimentos / 845	24 meses	Gordura subcutânea	IMC materno pré-gestacional contínuo	Idade materna; escolaridade materna; <b>paridade</b> ; consumo energético total materno; fumo materno; <b>ganho de peso até 30 semanas de gestação</b> ; <b>diabetes</b>	Para cada aumento de um desvio padrão de IMC pré-gestacional ocorreu um aumento de 0,17 (IC95%: 0,09; 0,26) desvio padrão de IMC nos filhos.

Abreviações: IMC índice de massa corporal; IC intervalo de confiança; RR risco relativo; RO razão de odds e  $\beta$  coeficiente de regressão  
**Negrito:** possíveis mediadores utilizados para ajuste

**Quadro 2.** Artigos selecionados sobre associação de índice de massa corporal materno pré-gestacional e índice de massa corporal dos filhos.

Autor, ano	Ano de nascimento dos indivíduos	Tipo de estudo/ Amostra	Idade em que o desfecho foi analisado	Desfecho	Exposição	Variáveis de ajuste	Medida de efeito e IC 95%
						gestacional; distúrbios hipertensivos gestacional; sexo da criança; idade gestacional ajustada para peso ao nascer em DP; cesárea; duração da amamentação; idade de introdução de alimentos sólidos.	
Kaseva, 2017	1985-1986 1987-1989	Coorte de nascimento / 891	24 anos	IMC contínuo	Mães com peso normal IMC (<25 Kg/m <sup>2</sup> ) vs. com sobrepeso/ obesidade (≥25 Kg/m <sup>2</sup> )	Idade e coorte	Filhas de mãe com sobrepeso ou obesidade apresentaram em média um IMC 1,67 Kg/m <sup>2</sup> (IC95%: 0,56;2,78) maior do que filhas de mães com peso normal e filhos de mães com sobrepeso ou obesidade apresentaram em média um IMC 2,35 Kg/m <sup>2</sup> (IC95%: 1,34; 3,36) maior do que filhos de mães com peso normal.

## 2.2 Índice de massa corporal materno pré-gestacional e medidas de composição corporal dos filhos

Foram encontrados 11 artigos que avaliaram a relação entre IMC materno pré-gestacional e composição corporal dos filhos, todos os estudos são de coorte e maiores informações são apresentadas no Quadro 3.

A forma de operacionalização do IMC materno, variou entre os estudos: oito utilizaram a variável de forma contínua, dois de forma categórica e um de ambas as formas.

Com relação as medidas de composição corporal, avaliou-se a circunferência da cintura (CC), o percentual de gordura corporal (%GC), a massa livre de gordura (MLG), o índice de massa livre de gordura, a massa magra, o índice de massa magra, as pregas cutâneas, o percentual de massa magra, massa gorda, índice de massa gorda, índice de adiposidade abdominal e a massa gorda subcutânea, usando diferentes metodologias para estimar a composição corporal.

A faixa etária em que os desfechos foram mensurados variou entre os estudos: sete avaliaram crianças, três adultos e um examinou adultos e adolescentes.

Com base nos dados coletados pelo *Jerusalem Perinatal Study*, Hochner e colaboradores (2012) observaram que a cada aumento de uma unidade de IMC materno pré-gestacional a circunferência da cintura dos filhos aos 32 anos aumentou 0,93 (IC95%: 0,67;1,19) cm. Essa estimativa estava ajustada para fatores de confusão e possíveis mediadores, tais como peso ao nascer, idade gestacional e variáveis do filho aos 32 anos (tabagismo e atividade física) (HOCHNER et al., 2012).

Similarmente ao estudo citado anteriormente, Wander e colaboradores (2014) utilizaram dados do *Jerusalem Perinatal Study*, porém em uma diferente subamostra, e encontraram que para cada aumento de um desvio padrão de IMC materno pré-gestacional ocorreu um aumento de 3,24 desvios padrão na circunferência da cintura ( $P < 0,001$ ) dos filhos aos 32 anos. As análises foram ajustadas para possíveis fatores de confusão e mediadores, tais como peso ao nascer, doença materna na gestação, idade gestacional, ganho de peso gestacional e variáveis dos filhos (atividade física e fumo) (WANDER et al., 2014).

Gademan e colaboradores (2014), com base nos dados da coorte de nascimentos *Amsterdam Born Children and their Development*, observaram que para cada aumento de uma unidade de IMC materno pré-gestacional ocorreu um aumento

de 0,13 (IC95%: 0,09; 0,17) cm na circunferência da cintura e a gordura corporal aumentou 0,21% (IC95%: 0,13; 0,29) aos 5 e 6 anos de idade. As análises foram ajustadas para possíveis fatores de confusão e possíveis mediadores, tais como idade gestacional e variáveis do filho (idade, sexo, duração da amamentação, tempo de tela e consumo de gordura saturada) (GADEMAN et al., 2014).

Castillo e colaboradores (2015), com base nos dados da coorte de nascimentos de 2004 da cidade de Pelotas-RS, observaram que para cada aumento de uma unidade de IMC materno pré-gestacional ocorreu um aumento de 0,13 Kg (IC95%: 0,11;0,15) em média na massa livre de gordura, 0,06 Kg/m<sup>2</sup> (IC95%: 0,05;0,07) no índice de massa livre de gordura, 0,11 Kg (IC95%: 0,03;0,18) na massa gorda, 0,07 Kg/m<sup>2</sup> (IC95%: 0,02;0,11) no índice de massa gorda e 0,18% (IC95%: 0,03;0,34) no percentual de gordura corporal (CASTILLO; SANTOS; MATIJASEVICH, 2015).

No *The Mother-Child Cohort (Rhea Study)*, foi observado que aos 4 anos, filhos de mães com sobrepeso/obesidade apresentaram um risco 1,89 (IC95%: 1,20 – 2,96) vez maior de apresentar circunferência da cintura  $\geq$  90 cm em comparação aos filhos de mães com peso normal, assim como apresentaram maior média de pregas cutâneas [ $\beta$  5,37 (IC95%: 2,75;7,99)] e circunferência da cintura [ $\beta$  1,76 (IC95%: 0,89;2,64)] (DARAKI et al., 2015).

Na coorte de nascimentos *Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcomes*, observou-se que o aumento de um desvio padrão de IMC materno pré-gestacional aumentou a prega cutânea subescapular em média 3,3% (IC95%: 1,43;5,17) e a prega cutânea tricípital em 2,5% (IC95%: 0,61;4,36). As análises foram ajustadas para fatores de confusão e para um possível mediador (idade gestacional) (LIN et al., 2015).

Tan e colaboradores avaliaram crianças recrutadas no *Children's Nutrition Research Center*, por meio de propaganda e provenientes do projeto *Prenatal Exposures and Preeclampsia Prevention*. O aumento de uma unidade de IMC materno pré-gestacional aumentou a gordura corporal dos filhos em 0,23% (P=0,056), a análise foi ajustada para um possível mediador (peso ao nascer) (TAN et al., 2015).

No *The EDEN Mother-Child Cohort*, foi observado que o IMC materno pré-gestacional explicou cerca de 2,8% da variabilidade do percentual de massa gorda e 2,7% da variabilidade do índice de adiposidade abdominal dos filhos com cinco e seis

anos de idade, mas os pesquisadores não apresentaram uma medida da força da associação (JACOTA et al., 2017).

Chaparro e colaboradores (2017), com base nos dados do *Uppsala Family Study*, avaliaram famílias que tiveram dois partos únicos consecutivos, com a finalidade de avaliar se a associação entre IMC materno pré-gestacional e composição corporal é modificada pela ordem de nascimento. As análises foram estratificadas para sexo do filho e ordem do nascimento e foi observado que quanto maior o IMC pré-gestacional maior o percentual de gordura corporal dos filhos e menor o percentual de massa magra. As associações foram estatisticamente significativas apenas para filhas e aparentemente mais fortes para as primogêntas, porém os autores não realizaram teste de interação, portanto, não foi possível avaliar a probabilidade dessa diferença ter ocorrido ao acaso (CHAPARRO; KOUPIIL; BYBERG, 2017).

Jharap e colaboradores, no *Generation R Study*, observaram que a cada aumento de um desvio padrão de IMC pré-gestacional ocorreu um aumento de 0,09 (IC95%: 0,01; 0,17) desvio padrão na gordura subcutânea total aos 24 meses dos filhos. A análise foi ajustada para possíveis mediadores, tais como ganho de peso gestacional, morbidades maternas na gestação, idade gestacional ajustada para peso ao nascer, cesariana, duração da amamentação e idade de introdução de alimentos sólidos (JHARAP et al., 2017).

Com base nos dados de duas coortes de nascimento da Finlândia, Kaseva e colaboradores observaram que, aos 24 anos de idade, filhos de mães com sobrepeso/obesidade apresentaram maior circunferência da cintura, percentual de gordura e massa gorda em comparação aos filhos de mães com peso normal (KASEVA et al., 2018).

**Quadro 3.** Artigos selecionados sobre associação de índice de massa corporal materno pré-gestacional e medidas de composição corporal dos filhos.

Autor, ano	Ano de nascimento dos indivíduos	Tipo de estudo/ Amostra	Idade em que o desfecho foi analisado	Desfecho	Exposição	Variáveis de ajuste	Medida de efeito e IC 95%
Hochner, 2012	1974 - 1976	Coorte de nascimento / 1256	32 anos	Circunferência da cintura	IMC materno pré-gestacional contínuo	IMC materno pré-gestacional; <b>ganho de peso gestacional</b> ; etnia; <b>sexo do filho</b> ; <b>paridade</b> ; idade materna; fumo; nível socioeconômico; escolaridade materna; morbidade materna; <b>peso ao nascer</b> ; <b>idade gestacional</b> ; <b>características dos filhos aos 32 anos</b> fumo; <b>atividade física e escolaridade.</b>	Para cada aumento de uma unidade de IMC materno pré-gestacional aumentou 0,93 (IC95%: 0,67;1,19) cm em média de circunferência da cintura.
Gademan, 2014	2003 - 2004	Coorte de nascimento /1727	5 – 6 anos	Composição corporal dos filhos	IMC materno pré-gestacional de forma contínua	<b>Idade gestacional</b> ; idade materna; <b>paridade</b> ; etnia; altura;	Os coeficientes encontrados foram ( $\beta$ ) para cada aumento de uma unidade de IMC materno pré-gestacional foram: 0,13

**Quadro 3.** Artigos selecionados sobre associação de índice de massa corporal materno pré-gestacional e medidas de composição corporal dos filhos.

Autor, ano	Ano de nascimento dos indivíduos	Tipo de estudo/ Amostra	Idade em que o desfecho foi analisado	Desfecho	Exposição	Variáveis de ajuste	Medida de efeito e IC 95%
						escolaridade materna; consumo de bebidas alcoólica e tabagismo na gestação; hipertensão; <b>características do filho (idade; sexo; duração da amamentação; tempo de tela e consumo de gordura saturada).</b>	cm (IC95%: 0,09; 0,17) em média de circunferência da cintura; 0,21% (IC95%: 0,13; 0,29) em média de %GC;
Wander, 2014	1974 - 1976	Coorte de nascimento /1249	32 anos	Circunferência da cintura	IMC pré gestacional contínuo	<b>Sexo do filho;</b> etnia; <b>peso ao nascer;</b> <b>doença materna durante a gestação;</b> <b>paridade;</b> fumo durante a gestação; nível	Para cada aumento de um desvio padrão de IMC materno pré-gestacional ocorreu um aumento de 3,24 desvios padrão de circunferência da cintura (P<0,001).

**Quadro 3.** Artigos selecionados sobre associação de índice de massa corporal materno pré-gestacional e medidas de composição corporal dos filhos.

Autor, ano	Ano de nascimento dos indivíduos	Tipo de estudo/ Amostra	Idade em que o desfecho foi analisado	Desfecho	Exposição	Variáveis de ajuste	Medida de efeito e IC 95%
						socioeconômico durante a gestação; <b>ganho de peso gestacional; idade gestacional;</b> idade materna; escolaridade materna; <b>atividade física dos filhos, fumo dos filhos e escolaridade dos filhos.</b>	
Castillo, 2015	2004	Coorte de nascimento / 3156	6-7 anos	Composição corporal	IMC pré gestacional contínuo	Renda familiar; escolaridade materna; cor da pele; idade materna; <b>paridade; sexo do filho;</b> - IMC materno pré-gestacional (ajuste para	Massa livre de gordura $\beta$ 0,13 Kg (IC95%: 0,11;0,15); índice de massa livre de gordura 0,06 Kg <sup>2</sup> (IC95%: 0,05;0,07); massa gorda 0,11 Kg (IC95%: 0,03;0,18); índice de massa gorda 0,07 Kg/m <sup>2</sup> (IC95%: 0,02;0,11) e percentual de gordura

**Quadro 3.** Artigos selecionados sobre associação de índice de massa corporal materno pré-gestacional e medidas de composição corporal dos filhos.

Autor, ano	Ano de nascimento dos indivíduos	Tipo de estudo/ Amostra	Idade em que o desfecho foi analisado	Desfecho	Exposição	Variáveis de ajuste	Medida de efeito e IC 95%
						%GC; massa gorda e índice de massa gorda)	corporal 0,18% (IC95%: 0,03;0,34)
Daraki, 2015	2007 - 2008	Coorte de gestantes/ 618	4 anos	Composição corporal	IMC pré gestacional categórico: sem excesso de peso (<25kg/m <sup>2</sup> ); sobrepeso/obeso (≥25 kg/m <sup>2</sup> )	Idade materna; escolaridade materna; <b>paridade</b> ; fumo durante a gestação; <b>sexo do filho</b> (exceto para pressão sanguínea)	Filhos de mães com sobrepeso/obesidade apresentaram um RR de 1,89 (IC95%: 1,20 – 2,96) vezes maior de ter circunferência da cintura ≥ ao percentil 90; ter 1,76 cm (IC95%: 0,89;2,64) em média a mais de circunferência da cintura do que filhos de mães com peso normal e 5,37% (IC95%: 2,75;7,99) em média a mais de pregas cutâneas.
Lin, 2015	2009 - 2010	Coorte nascimento / 976	24 meses	Composição corporal	IMC pré-gestacional contínuo	<b>Idade gestacional</b> ; <b>sexo da criança</b> ; etnia; <b>paridade</b> ; idade materna;	A cada aumento de um desvio padrão de IMC materno pré-gestacional aumentou 3,3% (IC95%: 1,43;5,17) em média de prega cutânea subescapular e 2,5%

**Quadro 3.** Artigos selecionados sobre associação de índice de massa corporal materno pré-gestacional e medidas de composição corporal dos filhos.

Autor, ano	Ano de nascimento dos indivíduos	Tipo de estudo/ Amostra	Idade em que o desfecho foi analisado	Desfecho	Exposição	Variáveis de ajuste	Medida de efeito e IC 95%
						escolaridade e altura materna.	(IC95%: 0,61;4,36) em média de prega cutânea tricípital.
Tan, 2015	-	Coorte/ 68	Média de idade 12.6 ± 0.4 anos (8.0–18.7)	Composição corporal	IMC pré-gestacional contínuo.	<b>Peso ao nascer;</b> condição médica materna; <b>estágio de Tanner do filho</b> e raça/etnia.	Coefficiente de regressão (β) %GC β 0,23 (P=0,056)
Jacota, 2016	2003 - 2006	Coorte de gestantes/ 1069	5-6 anos	Composição corporal (adiposidade)	IMC pré-gestacional contínuo	Centro de recrutamento; idade materna; escolaridade materna; fumo na gestação	O IMC materno pré-gestacional explicou 2,84% (R <sup>2</sup> ) da variabilidade do desfecho % de massa gorda; 2,67% (R <sup>2</sup> ) da variabilidade do índice de adiposidade abdominal
Chaparro, 2017	1987 - 1995	Coorte / 226	19 – 21 anos	Composição corporal	IMC pré gestacional contínuo IMC pré gestacional categórico (eutrófico, sobrepeso/obeso)	Os resultados foram estratificados por sexo e ordem de nascimento.	O coeficiente de regressão (β) do %GC para meninas foi de 1,04 (IC95%: 0,26;1,83) e 0,60 (IC95%:0,08;1,13) para primeiras filhas e segundas filhas respectivamente.

**Quadro 3.** Artigos selecionados sobre associação de índice de massa corporal materno pré-gestacional e medidas de composição corporal dos filhos.

Autor, ano	Ano de nascimento dos indivíduos	Tipo de estudo/ Amostra	Idade em que o desfecho foi analisado	Desfecho	Exposição	Variáveis de ajuste	Medida de efeito e IC 95%
							Para %MM os $\beta$ foram respectivamente -1,03 (IC95%:-1,79;-0,27) -0,59 (IC95%:-1,10;-0,07). Filhas de mães com sobrepeso/obesidade e primeiras a nascer apresentaram $\beta$ 6,72 (IC95%: 0,04;13,41) e -6,72 (IC95%: -13,17;-0,28) para %GC e %MM respectivamente.
Jharap, 2017	2002 - 2006	Coorte de gestantes / 845	24 meses	Gordura subcutânea	IMC materno pré-gestacional contínuo	Idade materna; escolaridade materna; <b>paridade</b> ; consumo energético total materno; fumo materno; <b>ganho de peso até 30 semanas de gestação</b> ; <b>diabetes gestacional</b> ; <b>distúrbios</b>	Os coeficientes de regressão 0,09 (IC95%: 0,01; 0,17) para massa gorda subcutânea.

**Quadro 3.** Artigos selecionados sobre associação de índice de massa corporal materno pré-gestacional e medidas de composição corporal dos filhos.

Autor, ano	Ano de nascimento dos indivíduos	Tipo de estudo/ Amostra	Idade em que o desfecho foi analisado	Desfecho	Exposição	Variáveis de ajuste	Medida de efeito e IC 95%
						hipertensivos gestacional; sexo da criança; idade gestacional ajustada para peso ao nascer em DP; cesárea; duração da amamentação; idade de introdução de alimentos sólidos.	
Kaseva, 2017	1985-1986 1987-1989	Coorte de nascimento / 891	24 anos	Composição corporal	IMC categórico: mães com peso normal IMC (<25 Kg/m <sup>2</sup> ) e mães com sobrepeso/ obesidade (≥25 Kg/m <sup>2</sup> )	Idade e coorte	O IMC materno pré-gestacional foi associado para mulheres e homens respectivamente, Circunferência da cintura β 4,05 (IC95%:1,51; 6,59) 5,44 (IC95%: 2,90; 7,99); massa gorda β 3,18 (IC95%: 0,98; 5,39) 4,78 (IC95%: 2,89; 6,68); percentual de gordura β

**Quadro 3.** Artigos selecionados sobre associação de índice de massa corporal materno pré-gestacional e medidas de composição corporal dos filhos.

Autor, ano	Ano de nascimento dos indivíduos	Tipo de estudo/ Amostra	Idade em que o desfecho foi analisado	Desfecho	Exposição	Variáveis de ajuste	Medida de efeito e IC 95%
							3,11 (IC95%: 1,17; 5,05) 3,52 (IC95%: 1,92; 5,11) e massa corporal magra esteve associada apenas para os homens $\beta$ 3,37 (IC95%: 1,05; 5,70).

### 2.3 Índice de massa corporal materno pré-gestacional e fatores metabólicos de risco cardiovascular nos filhos

Foram encontrados cinco artigos que avaliaram a associação entre IMC materno pré-gestacional e fatores metabólicos de risco cardiovascular nos filhos, quatro destes são longitudinais e um transversal (Quadro 4).

Dois estudos analisaram o IMC materno pré-gestacional padronizado, um de forma dicotômica e dois de forma contínua e dicotômica. Um estudo utilizou o  $\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$  como ponto de corte para definir a presença de excesso de peso, enquanto outro utilizou  $\geq 25,2 \text{ Kg/m}^2$ .

Os desfechos analisados foram: síndrome metabólica, concentração de insulina plasmática em jejum, glicose; insulina – 2 horas, ASC insulina, ASC Insu/ASC Gli, Índice de Sensibilidade à Insulina no Corpo Inteiro (ISICI), pressão sistólica, pressão diastólica, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicerídeos, colesterol VLDL; HOMA-IR; Razão Triglicerídeos/ colesterol HDL, e proteína C-reativa.

A faixa etária na qual os desfechos foram medidos foi heterogênea: um estudo avaliou crianças, outro adolescentes, um adultos, um estudo avaliou crianças e adolescentes e outro adolescentes e adultos.

Hochner e colaboradores (2012) avaliaram participantes da coorte de nascimento *Jerusalem Perinatal Study* aos 32 anos. O IMC materno pré-gestacional esteve positivamente associado a pressão sistólica ( $\beta$  0,44 mmHg IC95%: 0,15;0,73) e diastólica ( $\beta$  0,29 mmHg IC95%: 0,05;0,52), insulina ( $\beta$  0,008 pmol/L IC95%: 0,002;0,01) e triglicerídeos ( $\beta$  0,007 mmol/L IC95%: 0,001;0,01). Para o colesterol HDL, a associação foi negativa ( $\beta$  -0,01 mmol/L IC95%: -0,02;-0,0007). As análises foram ajustadas para possíveis mediadores, como peso ao nascer, idade gestacional e características dos filhos aos 32 anos (tabagismo e atividade física) (HOCHNER et al., 2012).

Em outra subamostra do *Jerusalem Perinatal Study*, também aos 32 anos, observou-se que para cada aumento de um desvio padrão de IMC materno pré-gestacional a pressão sistólica nos filhos aumentou 1,69 mmHg ( $P=0,004$ ) e a diastólica 1,20 mmHg ( $P=0,011$ ), os triglicerídeos aumentaram 1,06 ( $P=0,040$ ) vez para cada aumento de um desvio-padrão no IMC materno e o HDL reduziu 1,66 mg/dL ( $P=0,022$ ). As análises foram ajustadas para possíveis mediadores, como o peso ao nascer, morbidade materna durante a gestação, ganho de peso gestacional, idade

gestacional e variáveis dos filhos aos 32 anos (atividade física e tabagismo) (WANDER et al., 2014).

Morea e colaboradores (2013) estudaram indivíduos com idade entre 6 e 19 anos que foram referidos de uma clínica pediátrica e de duas escolas na Romênia. A coleta de dados foi realizada entre 2005 e 2010 e os autores não especificam o processo de seleção da amostra, nem os critérios de inclusão do estudo. Os dados antropométricos maternos foram obtidos na entrevista com as mães no início do estudo, entre 2005 e 2010. Nesse estudo, a síndrome metabólica foi definida de acordo com os critérios da Federação Internacional de Diabetes (ZIMMET et al., 2007). Filhos de mães com excesso de peso pré-gestacional apresentaram razão de odds 4,89 (IC95%: 2,31-10,37) vezes maior de síndrome metabólica do que os de mães que não tinham excesso de peso (MOREA et al., 2013).

Brandt e colaboradores (2014) avaliaram crianças de oito anos de idade que estavam sendo acompanhadas desde o nascimento. As informações sobre a antropometria materna pré-gestacional foram coletadas após o parto e a concentração plasmática de insulina de jejum foi coletada aos oito anos de idade. Foi observada correlação positiva entre IMC materno pré-gestacional e concentração plasmática de insulina de jejum dos filhos aos 8 anos ( $r = 0,16$ ). Além disso, filhos de mães com IMC pré-gestacional maior ou igual ao percentil 75 ( $\geq 25,2 \text{ Kg/m}^2$ ) apresentam 1,64 (IC95%: 1,00 – 2,69) vez mais chance de ter concentração plasmática de insulina de jejum  $\geq$  percentil 75 do que filhos de mães com IMC pré-gestacional menor que o percentil 75, ajustado para o sexo da criança (BRANDT et al., 2014).

Com base nos dados do *The Mother-Child Cohort (Rhea Study)*, Daraki e colaboradores (2015) observaram que o IMC materno pré-gestacional não estava associado ao colesterol total, colesterol HDL e pressão arterial dos filhos aos quatro anos (DARAKI et al., 2015).

Tan e colaboradores avaliaram crianças, recrutadas no *Children's Nutrition Research Center*, por meio de propaganda e participantes do projeto *Prenatal Exposures and Preeclampsia Prevention*. O IMC materno pré-gestacional foi analisado de forma contínua e dicotômica ( $< 25 \text{ Kg/m}^2$  e  $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$ ), para 16 mães o peso e a altura foram autorreferidos, enquanto para as demais os dados de peso e altura foram aferidos. Foram avaliados os seguintes fatores metabólicos de risco cardiovascular: insulina de jejum; glicemia de jejum; HOMA-IR; insulina – 2 horas;

glicose – 2 horas; ASC glicose; ASC insulina; ASC Insu/ASC Gli.; hemoglobina glicada; ISICI; colesterol; triglicerídeos; HDL; TG//HDL; proteína C-reativa; pressão arterial sistólica e diastólica. As análises foram ajustadas para a diferença de etnia entre os dois grupos, e os filhos de mães que apresentavam excesso de peso pré-gestacional tiveram valores mais altos da insulina de jejum, HOMA-IR, insulina – 2 horas, ASC insulina, ASC Insu/ASC Gli, ISICI, triglicerídeos, colesterol HDL, Razão Triglicerídeos/HDL, proteína C-reativa e pressão arterial sistólica. O colesterol HDL e o Índice de Sensibilidade à Insulina no Corpo Inteiro (ISICI) apresentaram menores níveis em filhos de mães com excesso de peso. A análise do desfecho ISICI foi ajustada para peso ao nascer que é um possível mediador da associação (TAN et al., 2015).

Ferreira et al. (2017) utilizaram dados da coorte *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* (ALSPAC) e de duas coortes da Finlândia [*Northern Finish Birth Cohort* (NFBC) 1966 e 1986]. Os desfechos foram avaliados aos 17 anos na coorte de ALSPAC e 31 e 16 anos nas cortes NFBC-66 e NFBC-86, respectivamente. O IMC paterno pré-gestacional foi utilizado como controle negativo e foi realizada meta-análise dos dados individuais dos participantes em dois estágios, para avaliar a associação entre IMC materno pré-gestacional e perfil metabólico dos filhos. Os desfechos estudados foram metabólitos séricos como: subclasses de lipoproteínas, glicerídeos e fosfolípidios, apolipoproteína, ácidos graxos, razão de ácidos graxos, tamanho da partícula de lipoproteína, colesterol, metabólitos relacionados com a glicólise, aminoácidos, corpos cetônicos, balanço de fluidos e inflamação. As análises foram ajustadas para idade dos pais; tabagismo; escolaridade; classe social do chefe da família; paridade; idade do filho no momento da coleta do sangue; sexo e coorte.

O maior IMC pré-gestacional dos pais esteve associado a um perfil cardiometabólico adverso nos filhos, apresentando forte associação positiva com colesterol VLDL e negativa com HDL; as associações foram um pouco mais fortes para as mães, porém não foi observada associação estatisticamente significativa nos dois estágios de análise. A magnitude similar da associação para IMC materno e paterno sugere que esse resultado pode ser devido à confusão residual, em vez de ser decorrente da obesidade materna (SANTOS FERREIRA et al., 2017)

**Quadro 4.** Artigos selecionados sobre associação de índice de massa corporal materno pré-gestacional e fatores metabólicos de risco cardiovascular nos filhos.

Autor, ano	Ano de nascimento dos indivíduos	Tipo de estudo	Idade em que o desfecho foi analisado	Desfecho	Exposição	Variáveis de ajuste	Medida de efeito e IC 95%
Hochner, 2012	1974 - 1976	Coorte de nascimento/ 1256	32 anos	Fatores de risco cardiometabólicos	IMC materno pré-gestacional contínuo	IMC materno pré-gestacional; <b>ganho de peso gestacional</b> ; etnia; <b>sexo do filho</b> ; <b>paridade</b> ; idade materna; fumo; nível socioeconômico; escolaridade materna; morbidade materna; <b>peso ao nascer</b> ; <b>idade gestacional</b> ; <b>características dos filhos aos 32 anos (fumo; atividade física e escolaridade).</b>	A cada aumento de uma unidade de IMC materno pré-gestacional aumentou 0,44 mmHg (IC95%: 0,15;0,73) de pressão sistólica; 0,29 mmHg (IC95%:0,05;0,52) de pressão diastólica; 0,008 pmol/L (IC95%: 0,002;0,014) insulina de jejum; -0,01 mmol/L (IC95%:-0,02;-0,0007) de HDL; 0,007 mmol/L (IC95%:0,001;0,012) de TG.
Morea, 2013	1986 – 1999	Transversal/ 180	6 – 19 anos	Síndrome metabólica (SM) de acordo com os	IMC materno pré-gestacional: normal (<25 Kg/m <sup>2</sup> ) e	Não controlaram para fatores de confusão	A Razão de odds de síndrome metabólica foi 4,89 (IC95%: 2,31-10,37) nos filhos de mães que

**Quadro 4.** Artigos selecionados sobre associação de índice de massa corporal materno pré-gestacional e fatores metabólicos de risco cardiovascular nos filhos.

Autor, ano	Ano de nascimento dos indivíduos	Tipo de estudo	Idade em que o desfecho foi analisado	Desfecho	Exposição	Variáveis de ajuste	Medida de efeito e IC 95%
				critérios da Federação Internacional de Diabetes	excesso de peso ( $\geq 25$ Kg/m <sup>2</sup> )		apresentaram excesso de peso
Brandt, 2014	2000 - 2001	Coorte de nascimento/422	8 anos	Concentração de insulina plasmática em jejum	IMC materno pré-gestacional contínuo  IMC materno pré-gestacional: normal (<25,2 Kg/m <sup>2</sup> ) e excesso de peso ( $\geq 25,2$ Kg/m <sup>2</sup> )	<b>Sexo do filho</b>	Correlação positiva entre IMC materno pré-gestacional e insulina plasmática em jejum dos filhos de $r=0,16$ .  RO de 1,64 (IC95%: 1,00-2,69) de ter um maior nível de insulina plasmática em filhos de mães que tiveram excesso de peso.
Wander, 2014	1974 - 1976	Coorte/1249	32 anos	Fatores metabólicos de risco cardiovascular	IMC materno pré-gestacional padronizado	<b>Sexo do filho;</b> <b>etnia;</b> <b>peso ao nascer;</b> <b>morbidade materna na gestação;</b> <b>paridade;</b> fumo na gestação; nível socioeconômico na gestação; <b>ganho de peso</b>	Glicose em mg/L $\beta$ 0,73 (P=0,155); Insulina log-transformada em mU/L $\beta$ 1,05 (P=0,079); pressão sistólica mmHg $\beta$ 1,69 (P=0,004); pressão diastólica mmHg $\beta$ 1,20 (P=0,011); HDL em mg/L $\beta$ -1,66 (P=0,022); LDL em mg/L $\beta$ 2,47 (P=0,123) e triglicérides log-

**Quadro 4.** Artigos selecionados sobre associação de índice de massa corporal materno pré-gestacional e fatores metabólicos de risco cardiovascular nos filhos.

Autor, ano	Ano de nascimento dos indivíduos	Tipo de estudo	Idade em que o desfecho foi analisado	Desfecho	Exposição	Variáveis de ajuste	Medida de efeito e IC 95%
						<b>gestacional;</b> <b>idade gestacional;</b> idade materna; escolaridade materna; <b>atividade física dos filhos, fumo dos filhos e escolaridade dos filhos.</b>	transformado em mg/L $\beta$ 1,06 (P=0,040).
Daraki, 2015	2007 - 2008	Coorte (gestação)/ 618	4 anos	Composição corporal, níveis lipídicos e pressão arterial	IMC pré gestacional comparando filhos de mães com sobrepeso/ obesidade ( $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> ): vs IMC $< 25$ kg/m <sup>2</sup> ;	Idade materna; escolaridade materna; <b>paridade;</b> fumo na gestação; <b>sexo do filho.</b>	Diferença entre filhos de mães com sobrepeso ou obesidade e peso normal: colesterol total 2,52 mg/dl (IC95%:-2,50;7,55); HDL 0,43 mg/dl (IC95%:-1,63;2,49); pressão diastólica 0,30 percentil (IC95%:-0,13;0,75) pressão diastólica -0,11 percentil (IC95%: -0,53;0,31)
Tan, 2015	-	Coorte/68	Média de idade 12.6 $\pm$ 0.4 anos (8.0–18.7)	Fatores metabólicos de risco cardiovascular	IMC materno pré-gestacional contínuo.	<b>Peso ao nascer;</b> condição médica	Coeficiente de regressão ( $\beta$ ) para Log ISICT $\beta$ -0,34 (P=0,005) dos filhos.

**Quadro 4.** Artigos selecionados sobre associação de índice de massa corporal materno pré-gestacional e fatores metabólicos de risco cardiovascular nos filhos.

Autor, ano	Ano de nascimento dos indivíduos	Tipo de estudo	Idade em que o desfecho foi analisado	Desfecho	Exposição	Variáveis de ajuste	Medida de efeito e IC 95%
					Mães com IMC normal (<25 Kg/m <sup>2</sup> ) vs mães com sobrepeso/obesidade (≥25 Kg/m <sup>2</sup> )	materna; <b>estágio de Tanner do filho</b> e raça/etnia.  Ajustado para diferença de etnia entre os dois grupos.	Filhos de mães com sobrepeso/obesidade apresentaram maior insulina de jejum em mU/L (P=0,02); HOMA-IR (P=0,02); insulina – 2 horas em mU/L (P=0,035); ASC insulina (P=0,007); ASC Insu/ASC Gli. (P=0,033); ISICI (P=0,019); triglicerídeos em mg/L (P=0,011); HDL em mg/L (P=0,038); TG/HDL (P=0,004); proteína C-reativa em mg/L (P=0,018) e pressão sanguínea sistólica em mmHg (P=0,014).
Ferreira, 2017	1966 e 1986  1991-1992	Coortes de nascimentos / 5327 – 4874	31 anos 16 anos 17 anos	Fatores metabólicos de risco cardiovascular	IMC pré-gestacional dos pais (em desvio padrão)	Idade dos pais; fumo materno; escolaridade; classe social do chefe da família; paridade; idade do filho no	Maior IMCpg dos pais está associado com um perfil cardiometabólico adverso nos filhos: forte associação positiva com VLDL em mmol/L β cerca de ≥0,05; forte associação negativa

**Quadro 4.** Artigos selecionados sobre associação de índice de massa corporal materno pré-gestacional e fatores metabólicos de risco cardiovascular nos filhos.

Autor, ano	Ano de nascimento dos indivíduos	Tipo de estudo	Idade em que o desfecho foi analisado	Desfecho	Exposição	Variáveis de ajuste	Medida de efeito e IC 95%
						momento da coleta do sangue; <b>sexo do filho</b> e coorte.	com HDL em mmol/L $\beta$ cerca de $\leq -0,05$ ; as associações foram um pouco mais forte para as mães (49% vs. 44%), porém não foi uma diferença significativa, pois os coeficientes dos pais foram semelhantes nos dois estágios de análise.

## 2.4 Conclusão

De forma geral, os estudos mostram que o IMC materno pré-gestacional elevado apresentou uma relação positiva com o perfil metabólico adverso e com uma pior composição corporal dos filhos em diversas fases do ciclo vital. Foi observado que indivíduos cujas mães apresentavam um IMC pré-gestacional elevado em comparação a indivíduos que as mães tinham IMC pré-gestacional dentro da normalidade, apresentaram maior IMC, maior circunferência da cintura, maior percentual de gordura corporal, menores indicadores de massa magra, níveis de pressão arterial sistólica e diastólica elevado, maior concentração de insulina de jejum e perfil lipídico alterado. Para o colesterol HDL, a associação ao IMC materno pré-gestacional foi em direção inversa.

Os estudos identificados na revisão de literatura, em geral, ajustaram as estimativas para fatores de confusão e apenas dois estudos apresentaram resultados brutos. Por outro lado, alguns estudos ajustaram para possíveis mediadores, tais como ganho de peso, idade gestacional, morbidade materna durante a gestação e variáveis dos filhos tais como peso ao nascer, atividade física e tabagismo. Ao ajustar para possíveis mediadores, as medidas da associação entre exposição e os desfechos são atenuadas e não refletem a real magnitude de associação e, além disso, um viés de colisão é introduzido e não podemos prever a direção desse viés (SHRIER; PLATT, 2008).

O achado de Ferreira e colaboradores (2017), de que a associação para IMC paterno é similar à do materno sugere que essa associação pode ser decorrente de confusão residual ou que é decorrente de fatores genéticos e do estilo de vida compartilhado pela família, ao invés de mecanismos intrauterinos.

Com base na literatura encontrada, é possível afirmar que IMC materno pré-gestacional elevado está positivamente associado com uma pior composição corporal e perfil metabólico adverso nos filhos ao longo da vida, porém não é possível concluir de que forma eles estão relacionados. Os estudos divergem sobre os possíveis mecanismos de associação.

Portanto são necessários estudos que analisem de forma adequada a estrutura causal entre exposição e desfecho, levando em consideração variáveis importantes que possam estar mediando essa associação, como variáveis comportamentais em saúde, as quais são partilhadas no ambiente familiar. Porém são necessários estudos

que avaliem essa associação de forma adequada, estimando os efeitos diretos e indiretos e não através de ajuste para mediadores usando métodos tradicionais de análise de dados, pois enviesam as estimativas do estudo. Baseado nesse tipo de análise, poderá ser observado se existe um efeito direto da exposição sobre os desfechos ou se todo o efeito passa pelas variáveis comportamentais, e assim será possível determinar se essa associação é decorrente de vias metabólicas ou comportamentais.

### 3 Marco teórico

A prevalência de excesso de peso tem aumentado globalmente, tanto em crianças quanto em adultos (THE GBD 2015 OBESITY COLLABORATORS, 2017). O sobrepeso e a obesidade são responsáveis por cerca de 4 milhões de morte, representando 7% das mortes por qualquer causa, e contribuem com aproximadamente 5% das *disability-adjusted life-years*, entre as principais causas de morte associadas ao IMC elevado estão as doenças cardiovasculares, responsáveis por cerca de 41% desses óbitos; diabetes mellitus, por cerca de 10%; câncer, 5,4% e doença renal crônica, 4,7% (THE GBD 2015 OBESITY COLLABORATORS, 2017).

No tocante ao excesso de peso pré-gestacional, as evidências sugerem que o peso materno está associado às condições de saúde adversas nos filhos, tais como anomalias congênitas, macrossomia, hipoglicemia, obesidade, doença coronariana, acidente vascular encefálico, diabetes tipo II e asma. Além disso, o excesso de peso materno também estaria associado aos atrasos no desenvolvimento infantil (GALLIANO; BELLVER, 2013; GODFREY et al., 2017; STEPHENSON et al., 2018).

As consequências a longo prazo do IMC materno pré-gestacional sobre a saúde dos filhos poderiam ser explicadas pela programação metabólica fetal, supernutrição fetal, fatores genéticos e estilo de vida familiar (GODFREY et al., 2017; STEPHENSON et al., 2018; VALSAMAKIS et al., 2015). Os mecanismos de programação metabólica fetal e supernutrição fetal são semelhantes, uma vez que a exposição intrauterina programaria o perfil metabólico a longo prazo através de mudanças na estrutura corporal, alterações metabólicas e de funções corporais (BARKER, 2007). Evidências sugerem que essas alterações ocorrem através da metilação do DNA, mudanças no microbioma do feto e desregulação de hormônios ligados à saciedade, tais como leptina e grelina (GODFREY et al., 2017; TENENBAUM-GAVISH; HOD, 2013).

No tocante aos fatores genéticos, o perfil metabólico dos filhos seria influenciado por genótipos associados ao estado nutricional dos pais e, quando ambos os pais apresentam IMC elevado, o efeito do genótipo nos filhos é potencializado (GODFREY et al., 2017).

Quanto ao estilo de vida, o excesso de peso está fortemente associado aos fatores comportamentais, tais como atividade física e hábitos alimentares, e os comportamentos maternos estariam associados aos do filho (HANSON et al., 2017; SCAGLIONI et al., 2018). Portanto, os filhos de mães com excesso de peso estariam expostos ao ambiente familiar obesogênico que, por sua vez, estaria relacionado aos eventos adversos para a saúde.

A renda familiar ao nascer e a escolaridade materna são possíveis fatores de confusão dessa relação, pois influenciam tanto a ocorrência do excesso de peso materno pré-gestacional, quanto os desfechos. Evidências sugerem que quanto maior a escolaridade e renda materna, menor será o IMC materno e menor será a prevalência dos fatores metabólicos de risco cardiovascular (BALLON et al., 2018; HANSON et al., 2017).

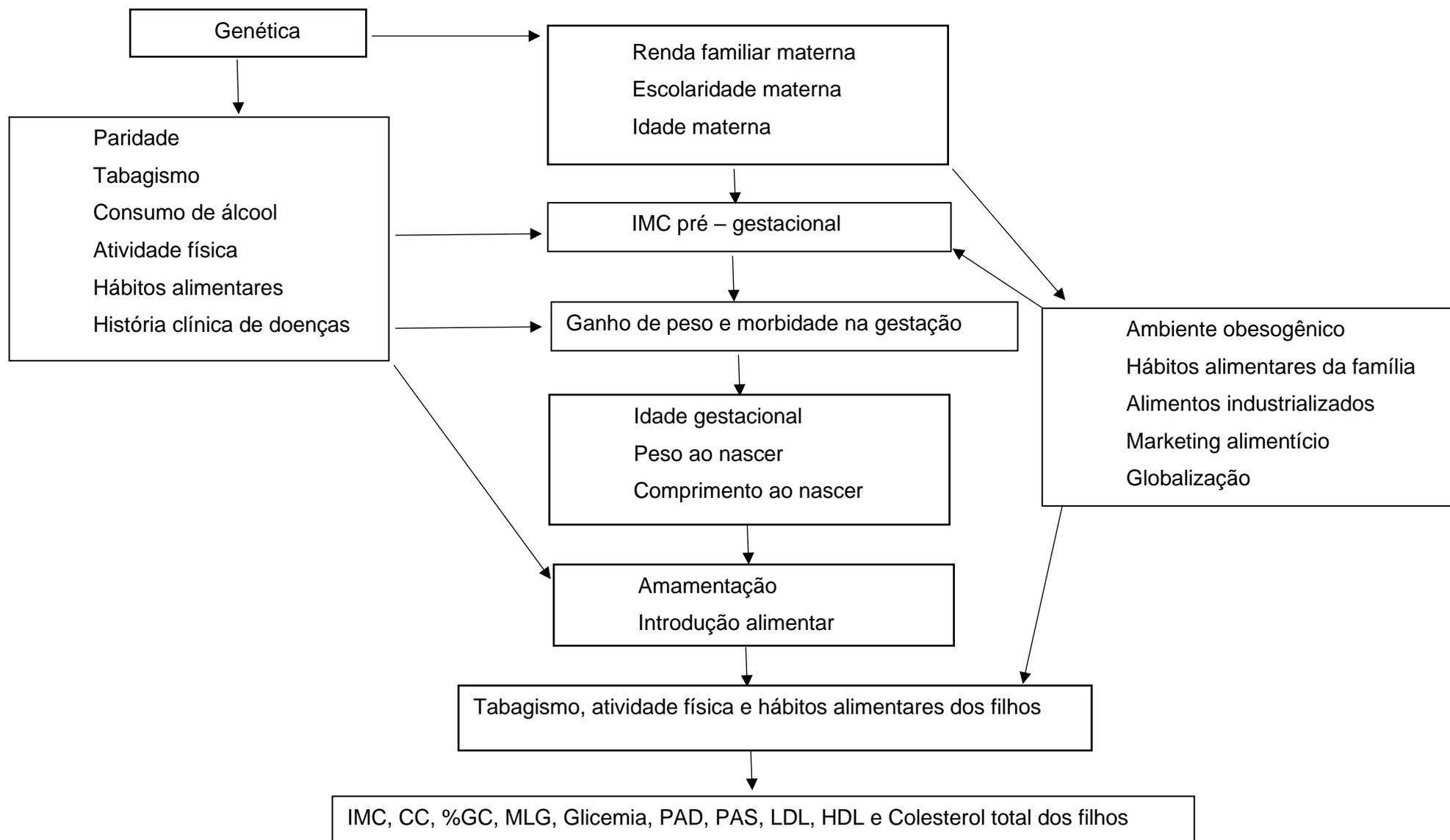
No tocante aos comportamentos em saúde materno, o sedentarismo e os hábitos alimentares inadequados influenciam o estado nutricional materno, assim como podem influenciar os dos filhos, estudos apontam a importância de direcionar intervenções para redução de peso materno para obter melhores desfechos em saúde para ambos, mãe e filho (HANSON et al., 2017; MA et al., 2016; POSTON et al., 2016). O tabagismo materno na gestação está relacionado ao menor ganho de peso na gestação e ao menor peso ao nascer (SHEA; STEINER, 2008). No que diz respeito aos efeitos a longo prazo do estado nutricional materno, evidências sugerem uma associação à maior com adiposidade nos filhos (DIOR et al., 2014; LI et al., 2016; OKEN; LEVITAN; GILLMAN, 2008).

Com relação aos fatores genéticos associados ao risco de sobrepeso e obesidade, meta-análise publicada em 2015 identificou 97 loci associados com o IMC, que explicaram apenas 2,7% da variação no IMC (THE LIFELINES COHORT STUDY et al., 2015), sugerindo, portanto, que as características genéticas pouco explicam a variabilidade do IMC na população. Por outro lado, esses loci não estão associados ao desenvolvimento de fatores de risco cardiovasculares. Conseqüentemente, é pouco provável que uma associação entre fatores metabólicos de risco cardiovascular e obesidade materna seja decorrente de fatores genéticos.

Outros possíveis mediadores dessa relação seriam o ganho de peso gestacional, o peso ao nascer e as morbidades na gestação. Além disso, como previamente citado, os hábitos dos filhos tendem a ser semelhantes aos dos pais, e

esses possuem relações diretas com os fatores metabólicos de risco cardiovascular. Serão considerados como possíveis mediadores: comportamentos em saúde dos filhos em idade adulta, tais como tabagismo, atividade física e hábitos alimentares. Estudos apontam que indivíduos tabagistas, fisicamente inativos e com hábitos alimentares inadequados, com alto consumo de alimentos ultraprocessados e baixo consumo de alimentos in natura ou minimamente processados, apresentam maior risco de obesidade e DCNTs (GAKIDOU et al., 2017; ROBERTO et al., 2015; THE GBD 2015 OBESITY COLLABORATORS, 2017)

Com base na revisão da literatura, foi elaborado um modelo teórico da relação entre IMC materno pré-gestacional e fatores metabólicos de risco cardiovascular (IMC, composição corporal, glicemia de jejum, colesterol, pressão arterial sistólica e diastólica) dos filhos aos 30 anos de idade. A Figura 2 representa uma possível ilustração da relação entre estado nutricional materno na gestação e fatores metabólicos de risco cardiovascular dos filhos.



**Figura 2.** Modelo teórico da relação entre índice de massa corporal materna pré-gestacional e fatores metabólicos de risco cardiovascular

#### **4 Justificativa**

Como já mencionado em outras seções desse trabalho as DCNTs são a principal causa de óbitos no mundo. E os fatores associados à sua ocorrência tais como obesidade, sedentarismo, hipertensão arterial, resistência à insulina e colesterol elevado seguem em níveis elevados na população. As evidências indicam que existe uma associação positiva entre excesso de peso materno pré-gestacional e fatores adversos nos filhos, tais como, IMC elevado, maior percentual de gordura corporal, bem como menor percentual de massa magra, pressão arterial sistólica e diastólica elevada, elevada concentração de insulina de jejum e perfil lipídico alterado.

Além disso cabe ressaltar que nenhum dos estudos encontrados utilizou métodos estatísticos apropriados para estimar o efeito direto do IMC materno pré gestacional, para melhor elucidar a relação entre o IMC materno pré-gestacional e efeitos na saúde dos filhos.

Por esse motivo, considera-se relevante a realização deste estudo nesta população, que por ser um estudo de coorte permitirá a identificação e análise de possíveis mediadores da relação entre IMC materno pré-gestacional elevado com uma pior composição corporal e fatores metabólicos de risco cardiovascular. Outro ponto a ser considerado no presente estudo é a possibilidade de estudar mais de uma coorte de nascimento, possibilitando assim observar se essa associação se mantém na adolescência e vida adulta dos filhos.

## **5 Objetivos**

Avaliar a associação do estado nutricional materno pré-gestacional com a composição corporal e desenvolvimento de fatores metabólicos de risco cardiovascular nos filhos na adolescência e na idade adulta. Com indivíduos pertencentes as coortes de nascimentos de Pelotas de 1982, 1993 e 2004.

### **5.1 Objetivos específicos**

- Descrever o estado nutricional materno pré-gestacional das mães e dos indivíduos pertencentes a três coortes de nascimentos.
- Avaliar a associação direta entre excesso de peso materno pré-gestacional e os seguintes desfechos nos filhos: excesso de peso, alto percentual de gordura corporal, menor quantidade de massa livre de gordura, glicemia elevada, colesterol total elevado, colesterol LDL elevado e HDL baixo, e pressão arterial elevada.
- Avaliar a associação indireta entre a exposição e os desfechos do estudo, que passa pelos comportamentos em saúde do indivíduo na vida adulta, tais como hábitos alimentares, tabagismo e atividade física.
- Avaliar se a associação entre a exposição e os desfechos nos filhos em diferentes fases da vida, adolescência e vida adulta (11, 22 e 30 anos), manterão o mesmo padrão nas diferentes faixas etárias.

## **6 Hipóteses**

- O índice de massa corporal, o percentual de gordura corporal, a glicemia, o colesterol total e LDL e a pressão arterial, estarão positivamente associados ao estado nutricional materno pré-gestacional. O colesterol HDL e a massa livre de gordura estarão negativamente associados com o estado nutricional materno pré-gestacional.
- Mesmo após ajuste para fatores de confusão, o estado nutricional materno pré-gestacional estará associado com os desfechos estudados.
- O estado nutricional materno pré-gestacional possui efeito direto na composição corporal e na programação dos fatores metabólicos de risco cardiovascular dos filhos.
- Os comportamentos em saúde na idade adulta capturarão parte da associação entre estado nutricional materno pré-gestacional com composição corporal e fatores metabólicos de risco cardiovascular nos filhos.
- Será observada associação entre exposição e os desfechos nos indivíduos pertencentes as três coortes de nascimentos. Porém as medidas de associação serão mais fortes na adolescência comparada à idade adulta.

## **7 Materiais e Métodos**

Inicialmente descreverei a metodologia dos dois estudos originais, que utilizaram as mesmas fontes de dados (Coortes de Nascimento de Pelotas 1982, 1993 e 2004). O segundo item contém a descrição da metodologia do estudo de revisão sistemática.

### **7.1 Delineamento do estudo**

Coortes de nascimentos

### **7.2 População em estudo**

Indivíduos nascidos nos anos de 1982, 1993 e 2004 nas maternidades de Pelotas, RS, cuja família residia na zona urbana do município.

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

Todos os indivíduos pertencentes às coortes de nascimentos de 1982, 1993 e 2004, com informação sobre o peso e a altura materna pré-gestacional e que tenham sido avaliados no acompanhamento dos 30 anos (coorte de 1982), na visita dos 23 anos (coorte de 1993) e aos 10 anos (coorte de 2004).

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

Os seguintes critérios de exclusão foram utilizados para a avaliação da relação entre IMC materno pré-gestacional e fatores metabólicos de risco cardiovascular dos filhos:

- Morbidade materna prévia à gestação, tais como, diabetes *mellitus* e hipertensão arterial;
- Indivíduos com impossibilidade de mensuração dos desfechos

### **7.5 Coorte de nascidos vivos em Pelotas de 1982**

Em 1982, as maternidades localizadas na cidade de Pelotas foram visitadas diariamente e todos os nascimentos identificados, aqueles recém-nascidos cuja família residia na área urbana da cidade foram examinados e as suas mães entrevistadas. Estudo realizado posteriormente mostrou que estas crianças representavam 99,2% do total de nascimentos (VICTORA et al., 2003; VICTORA; BARROS, 2006). Estes indivíduos têm sido acompanhados em diferentes momentos do ciclo vital, o Quadro 5 descreve brevemente os acompanhamentos realizados na coorte de 1982. Os dados para o presente projeto serão oriundos principalmente do acompanhamento perinatal e da visita aos 30 anos, maiores detalhes dessa visita serão descritos abaixo.

**Quadro 5.** População avaliada nos acompanhamentos da coorte de nascimentos de 1982 de Pelotas - RS.

Ano	População avaliada	Nº de elegíveis	Taxa de acompanhamento (%)
1982	Todas as crianças (estudo perinatal)	5914	-
1983	1/3 da coorte (todas as crianças nascidas entre janeiro e abril)	1916	79,3
1984	Todas as crianças (2 anos)	5914	87,2
1986	Todas as crianças (4 anos)	5914	84,1
1997	Todos os adolescentes residentes em 27% dos setores censitários da cidade (15 anos)	1597	71,8
2000	Todos os homens (18 anos)	3037	78,9
2001	Todos os adolescentes residentes em 27% dos setores censitários da cidade (19 anos)	1597	69,0
2004-2005	Todos os participantes (23 anos)	5914	77,4
2012-2013	Todos os participantes (30 anos)	5914	68,1

### 7.5.1 Logística do acompanhamento aos 30 anos

Em 2012, realizou-se um novo acompanhamento dos participantes da coorte de 1982, entre os meses de junho de 2012 e fevereiro de 2013.

### 7.5.2 Organização e planejamento do acompanhamento aos 30 anos

O trabalho de organização e planejamento do acompanhamento dos 30 anos iniciou em julho de 2011 e contou com a participação de pesquisadores e doutorandos do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. A equipe realizou reuniões semanais para discutir os instrumentos de coleta dos dados, as variáveis a serem coletadas e a logística do trabalho de campo.

### 7.5.3 Localização dos participantes

#### *Atualização de endereços e distribuição de folders*

Inicialmente os participantes foram procurados a partir de informações coletadas no acompanhamento de 2004. A primeira tentativa de contato foi através de ligação telefônica, com o objetivo de obter informações atualizadas dos participantes, porém essa estratégia não foi satisfatória. Então decidiu-se procurar os participantes, enviando rastreadores (*motoboy*s) aos endereços registrados no último acompanhamento em 2004. Quando os participantes foram localizados, eram informados sobre um novo acompanhamento e recebiam um *folder* com informações sobre a pesquisa e alguns resultados dos acompanhamentos anteriores.

Com a lista atualizada dos endereços e telefones foi possível dar início aos agendamentos. Além disso, também foi realizada uma divulgação pelos meios de comunicação local.

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

Em abril de 2012 teve início o recrutamento do pessoal que trabalhou na coleta de dados, que deveria ser maior de 18 anos e ter ensino médio completo. Os treinamentos ocorreram em abril e maio de 2012, foram realizados treinamentos para as entrevistadoras e os responsáveis pelos equipamentos usados nas avaliações.

Para o questionário geral realizou-se treinamento teórico-prático que incluiu a leitura de cada bloco do questionário geral e do manual de instruções e aplicações simuladas entre as próprias candidatas para avaliar o desempenho.

Para a avaliação antropométrica e da pressão arterial também foi realizado treinamento teórico-prático com a participação de voluntários e padronização. Ao final foram escolhidas as candidatas com melhor performance na realização das medidas. Para os demais exames e equipamentos utilizados no acompanhamento, como: função pulmonar, coleta de sangue, saliva, DXA, BOD POD®; Photonic Scanner, ultrassom, também foram realizados treinamentos e seleção dos candidatos. Cada treinamento contou com doutorandos responsáveis.

#### **7.5.5 Estudo piloto**

Em maio de 2012 foi realizado estudo piloto para avaliação da logística e funcionamento da clínica, tendo como responsáveis os coordenadores, pesquisadores, supervisora de campo e doutorandos.

Os candidatos aprovados e selecionados para trabalharem no acompanhamento foram divididos em dois grupos para que em um momento servissem como “participantes da coorte” para as entrevistas e exames corporais e, posteriormente, fossem os responsáveis pela coleta de dados. Essa estratégia permitiu estabelecer o fluxo a ser adotado desde a chegada do participante da coorte à clínica), leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aplicação dos questionários, realização dos exames nos equipamentos e, principalmente, estimar o tempo gasto para realização das medidas.

### 7.5.6 Coleta de dados

Os participantes foram convidados a comparecer ao Centro de Pesquisas Epidemiológicas (CPE). Inicialmente era procedida a leitura do TCLE e solicitada a assinatura e a seguir eram aplicados os questionários e realizadas as medidas e exames. Todos os membros da coorte que aceitaram participar do estudo receberam ajuda de custo para cobrir os gastos do seu deslocamento até a clínica e um lanche ao final dos procedimentos.

### 7.6 Coorte de nascidos vivos em Pelotas de 1993

Em 1993, iniciou a segunda coorte de nascimentos da cidade de Pelotas e novamente todas as maternidades foram visitadas diariamente e todos os nascimentos hospitalares foram identificados. Similarmente a 1982, foram incluídos na amostra todos nascidos vivos cuja família residia na zona urbana do município de Pelotas. Ao total já foram realizados dez acompanhamentos na coorte de 1993, cinco foram realizados em subamostras da coorte (VICTORA et al., 2008). O número de elegíveis e a taxa de resposta em cada um dos acompanhamentos é apresentado no Quadro 6.

**Quadro 6.** População avaliada nos acompanhamentos da coorte de nascimentos de 1993 de Pelotas - RS.

Ano	População avaliada	Nº de elegíveis	Taxa de acompanhamento (%)
1993	Todas as crianças (estudo perinatal)	5265	-
1993	Amostra sistemática de 13% dos membros da coorte (1 mês)	655	99,1
1993	Amostra sistemática de 13% dos membros da coorte (3 meses)	655	98,3
1993	Todas as crianças com baixo peso ao nascer e 20% dos remanescentes (6 meses)	1460	96,8
1994	Todas as crianças com baixo peso ao nascer e 20% dos remanescentes (1 ano)	1460	93,4
1997	Todas as crianças com baixo peso ao nascer e 20% dos remanescentes (4 anos)	1460	87,2
2004	Todos os adolescentes (11 anos)	5249*	87,5
2008	Todos os adolescentes (15 anos)	5249	85,7
2011	Todos os participantes (18 anos)	5249	81,4
2015-2016	Todos os participantes (22 anos)	5249	76,3

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

### **7.6.1 Logística do acompanhamento aos 22 anos**

Aos 22 anos, os participantes da coorte foram acompanhados novamente, sendo o acompanhamento realizado entre outubro de 2015 e julho de 2016.

### **7.6.2 Organização e planejamento do acompanhamento aos 22 anos**

O planejamento do acompanhamento dos 22 anos teve início em outubro de 2014. A equipe de pesquisa do acompanhamento foi composta por pesquisadores e doutorandos do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, além de uma supervisora de campo. Uma série de reuniões da equipe se sucederam até o início do trabalho de campo, nas quais foram definidos os instrumentos e determinados os exames a serem realizados.

### **7.6.3 Localização dos participantes**

#### *Atualização dos endereços*

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

#### *Identificação no banco do Cartão SUS*

Foi utilizado também o banco do cartão SUS (online: <https://portaldocidadao.saude.gov.br/portalcidadao/areaCadastro.htm>) para identificar os jovens cujo contato telefônico não estava disponível. Foram buscadas informações de endereço e telefone dos jovens a partir do nome da mãe ou do próprio jovem.

#### *Rastreamento nos domicílios e entrega de folders*

Foram contratados dois motoboys para se deslocarem até os endereços dos jovens que constavam no banco de dados e cujo contato telefônico não foi possível ou não estava disponível. Uma vez localizado, eram atualizados os contatos do participante e entregue um folder divulgando o acompanhamento dos 23 anos.

### *Busca em redes sociais*

Os jovens também foram procurados através do Facebook, utilizando a busca textual pelos nomes dos participantes. Nesta mesma rede social, também houve interação com os participantes e divulgação de informações sobre o acompanhamento via página (fanpage) da Coorte de 1993 (<https://www.facebook.com/coorte1993>). Além disso, devido a grande ausência de resposta aos telefonemas no final do trabalho de campo, realizou-se a busca dos jovens através do aplicativo Whatsapp.

### *Outras estratégias de busca*

- Indicação de membros da Coorte: Desde o início do acompanhamento dos 22 anos, perguntava-se ao jovem se conhecia outro jovem participante da Coorte de 1993 e, em caso afirmativo, era solicitado o nome e telefone deste participante.
- Matérias veiculadas em meios de comunicação locais: Com o objetivo de divulgar o acompanhamento da Coorte de 1993 e trazer mais participantes do estudo para a clínica, foram divulgadas matérias na RBS TV, Rádio Universidade e Jornal Diário Popular.

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

A maior parte da equipe que atuou nesta etapa do estudo já se encontrava trabalhando na clínica, no acompanhamento dos 11 anos de idade da coorte de 2004, dessa forma, apenas algumas vagas precisaram ser preenchidas. A seleção e recrutamento de pessoal para as vagas remanescentes ocorreu entre julho e agosto de 2015, foram selecionados indivíduos com ensino superior completo. O treinamento ocorreu entre 14 de setembro e 7 de outubro de 2015.

Para o questionário geral realizou-se um treinamento teórico-prático (aproximadamente 40 horas), que incluiu: (a) leitura de cada bloco do questionário geral e do manual de instruções; (b) aplicações simuladas entre as próprias candidatas e (c) treinamento do manejo do REDCap.

Os candidatos designados para o manejo dos equipamentos foram treinados para manipular os seguintes instrumentos: 3D Photonic Scanner, BodPod (Pletismografia por deslocamento de ar), DXA (Absorciometria de dupla energia de raios-X), Espirômetro, DLCO (difusão pulmonar de monóxido de carbono) e VOP (velocidade da onda de pulso).

### **7.6.5 Estudo piloto**

Foi realizado um estudo piloto do acompanhamento dos 23 anos em outubro de 2015. Coordenadores, supervisora de campo e doutorandas observaram toda a logística para o funcionamento da clínica da coorte de 1993.

Os candidatos selecionados para trabalharem no acompanhamento foram divididos em dois grupos (equipes da manhã e da tarde), para que em um primeiro momento servissem de participantes para as entrevistas e exames e, posteriormente, fossem responsáveis pela coleta de dados. Essa estratégia permitiu estabelecer o fluxo a ser adotado (desde a chegada do jovem à clínica) e ajudou a estimar o tempo gasto para realização de todos os procedimentos.

### **7.6.6 Coleta de dados**

Os membros da coorte foram convidados a comparecer na Clínica de Pesquisa do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia para a coleta de dados do acompanhamento dos 23 anos. Após a leitura e assinatura do TCLE, o entrevistado era conduzido pelos responsáveis pelo fluxo da clínica para a realização dos procedimentos. Entre a realização dos exames e dos questionários, os jovens eram encaminhados à sala de entretenimento onde era oferecido um lanche e os participantes tinham acesso a computadores com conexão a internet. Antes de deixar a clínica o jovem recebia uma ajuda de custo pelo tempo dispensado por sua participação no estudo.

### **7.7 Coorte de nascidos vivos em Pelotas de 2004**

No ano de 2004 todos os nascidos vivos na cidade de Pelotas, cujas famílias residiam na zona urbana, foram elegíveis para participar do estudo, que objetivou avaliar aspectos da saúde dos participantes, e incluiu 4.231 recém-nascidos. Foram realizados seis acompanhamentos desde 2004 até 2015, aos 3, 12, 24, 48 meses e 6-7, 11 anos. O número de elegíveis e a taxa de resposta em cada um dos acompanhamentos é apresentado no Quadro 7.

**Quadro 7.** População avaliada nos acompanhamentos da coorte de nascimentos de 2004 de Pelotas - RS.

Ano	População avaliada	Nº de elegíveis	Taxa de acompanhamento (%)
2004	Todas as crianças (estudo perinatal)	4263	99,2
2004-2005	Todas as crianças (3 meses)	4165	95,7
2005	Todas as crianças (1 anos)	4149	94,3
2006	Todas as crianças (2 anos)	4143	93,5
2008	Todas as crianças (4 anos)	4137	92,0
2010	Todas as crianças (6 anos)	4136	90,2
2015	Todas as crianças (11 anos)	4133	86,6

### **7.7.1 Logística do acompanhamento aos 11 anos**

O acompanhamento dos 11 anos foi realizado entre 3 de fevereiro e 25 de setembro de 2015. A tabela 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.

### **7.7.2 Organização e planejamento do acompanhamento aos 11 anos**

Em janeiro de 2014 iniciou-se o planejamento do acompanhamento dos 11 anos a partir da seleção e elaboração de instrumentos a serem utilizados e organização da logística a ser seguida. Após o início da coleta de dados, a equipe de coordenação realizou reuniões mensais para discutir o andamento da pesquisa em relação à logística adotada, atualização do número de crianças acompanhadas, agendamentos e seguimento do trabalho de campo.

### **7.7.3 Localização dos participantes**

A localização dos participantes teve início em junho de 2014, a partir de visitas realizadas nas escolas municipais e estaduais de ensino fundamental da cidade de Pelotas, onde realizou-se a entrega de folders informativos a alunos e funcionários, a fim de identificar possíveis participantes e informá-los do acompanhamento a ser realizado no ano seguinte.

A atualização de dados cadastrais dos participantes foi outra estratégia de busca, realizada simultaneamente. Foram geradas e impressas listas contendo dados de identificação, como: número e nome do adolescente, nome da mãe e do pai, endereço e telefone (quando disponíveis). Foram realizadas ligações telefônicas para atualização de endereços, contatos telefônicos e demais informações (ponto de referência da residência, nome e/ou endereço da escola e/ou trabalho e contato de

algum parente ou conhecido próximo). Quando não era possível localizar o participante pelos dados contidos no banco, uma rastreadora era responsável por visitar os endereços fornecidos em visitas prévias (pessoais e conhecidos) e atualizar o banco de dados.

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

Entre novembro de 2014 e janeiro de 2015, ocorreu a seleção da equipe de trabalho de campo do acompanhamento 11 anos da Coorte 2004. O treinamento foi coordenado pelos alunos de doutorado e pela coordenadora de trabalho de campo. Todos os participantes tiveram contato com os questionários em papel e em notebooks, além de manual de instruções para cada um destes, e puderam aplicar e tirar dúvidas sobre os mesmos.

Para as entrevistas foram selecionadas candidatas do sexo feminino, que receberam treinamento detalhado sobre a aplicação do instrumento em notebooks. Os candidatos selecionados para a recepção, coordenar o fluxo de entrevistas e fluxo de exames e as responsáveis por instruir e auxiliar as mães a responder o Questionário de Frequência Alimentar (QFA) receberam instruções específicas sobre as suas funções. Os operadores de equipamentos foram treinados durante 20 horas no manuseio de cada um dos aparelhos a serem utilizados neste acompanhamento (BodPod, PhotonicScanner, DXA), a fim de selecionar o candidato mais adequado para cada um deles. Foram selecionadas antropometristas do sexo feminino que foram padronizadas para as medidas de circunferência de cintura, altura em pé, altura sentado e pressão arterial em adolescentes e altura em pé em adultos (medida aplicada as mães dos participantes).

A equipe contava ainda com dois recepcionistas no entretenimento, local onde participante e responsável permaneciam entre as entrevistas e consumiam um lanche. A seleção da equipe de psicólogas aconteceu simultaneamente àquela do restante da equipe, com seleção de currículos e tendo como pré-requisitos ser do sexo feminino, possuir graduação em psicologia e disponibilidade de horário

#### **7.7.5 Estudo piloto**

O estudo piloto foi realizado no dia 30 de janeiro de 2015. O trabalho foi supervisionado pelas doutorandas e pela supervisora de campo que observaram o funcionamento da logística proposta para o acompanhamento 11 anos da Coorte de 2004.

Os candidatos selecionados foram divididos em dois grupos, um responsável pela coleta de dados (questionário e exames) e o outro foi voluntário na aplicação dos instrumentos, respondendo como adolescente e mãe. No turno oposto, os grupos inverteram as funções. Essa estratégia permitiu estabelecer a logística a ser adotada (desde a chegada do jovem à clínica), leitura do TCLE, realização dos exames nos equipamentos e dos questionários e, a estimar o tempo de permanência na clínica.

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

A coleta de dados deste acompanhamento ocorreu na Clínica Médica de Pesquisa em Saúde Coletiva, localizada no Centro de Pesquisas em Saúde Dr. Amílcar Gigante, uma infraestrutura única no país, voltada para a operacionalização de pesquisas de base populacional na área da saúde. Todos os adolescentes e seus responsáveis eram convidados a comparecer na clínica mediante agendamento telefônico. Inicialmente foram agendados 10 adolescentes por dia, 5 em cada turno de trabalho. Esse número foi sendo testado e foi aumentando gradativamente até chegar a 20 agendamentos por turno de trabalho, com o objetivo de que pelo menos 40 adolescentes visitassem a clínica por dia.

#### **7.8 Instrumentos**

Conforme previamente mencionado, os dados necessários para a realização do presente projeto foram coletados nos acompanhamentos perinatais e nos últimos acompanhamentos das coortes de 1982 e 1993. Cópias dos questionários utilizados estão disponíveis na página do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia e podem ser consultados no link a seguir: <http://www.epidemiologia.ufpel.org.br/site/content/downloads/index.php>.

#### **7.9 Instrumentos para a coleta dos desfechos**

A coleta das informações referentes aos desfechos de composição corporal na vida adulta (IMC, CC, %GC e MLG) foram realizadas por meio de técnicas de avaliação corporal indireta e duplamente indireta. Entre as técnicas indiretas, foram utilizados o DXA e pletismografia por deslocamento de ar. As técnicas duplamente indiretas utilizadas foram peso, altura e circunferência.

As medidas foram realizadas na última visita à clínica de ambas as cortes (1982 e 1993) por entrevistadores devidamente treinados e padronizados. A altura foi mensurada com estadiômetro desmontável (alumínio e madeira) com precisão de 0,1 cm, o peso foi medido com a balança acoplada ao equipamento Bod Pod® com

precisão de 150 Kg, e a circunferência da cintura foi mensurada com uma fita métrica inextensível com precisão de 0,1 cm.

O percentual de gordura corporal e massa livre de gordura foram avaliadas usando o DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry), modelo Lunar Prodigy da marca GE Healthcare®, que avalia a composição corporal através da atenuação de raios X pelos diferentes tecidos do corpo.

A pressão arterial foi aferida com aparelho automático, modelo HEM-705CPINT com manguito de braço, da marca Omron. Foi utilizado um manguito para pessoas de peso normal e outro para obesos. Foram realizadas duas medidas, uma no início da antropometria e outra ao final.

As análises bioquímicas foram realizadas em plasma ou soro armazenado a -80°C. As dosagens de colesterol total, HDL-c e LDL-c foram realizadas por método colorimétrico enzimático, usando o analisador químico BS 380 Mindray. A hemoglobina glicada foi analisada por meio de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) associada à cromatografia de troca iônica.

#### **7.10 Instrumento para a coleta da exposição**

Os dados necessários para criar a variável de exposição foram coletados por meio de questionário no estudo perinatal através da aplicação da pergunta “Quanto a senhora estava pesando logo antes de engravidar ou na primeira consulta do pré-natal?” na coorte de 1993 e na coorte de 1982 foi obtido no cartão da gestante e em alguns casos foi questionado diretamente para a mãe “Peso pré-gestacional”. A altura materna foi aferida por estadiômetro portátil com precisão de 0,1 cm.

A partir dos dados citados anteriormente foi criada a variável de IMC materno pré-gestacional, o qual para o presente estudo será utilizado de forma dicotômica, com ponto de corte de  $< 25 \text{ Kg/m}^2$  para mães com peso normal e  $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$  para mães com excesso de peso.

## 7.11 Plano de análise do primeiro estudo

### *Relação entre IMC materno pré-gestacional e composição corporal dos filhos*

#### 7.11.1 Variáveis

##### 7.11.1.1 Variáveis dependentes

Serão consideradas como variáveis dependentes:

- Índice de massa corporal (IMC), que será obtido através da divisão do peso corporal em quilos pela altura em metros ao quadrado ( $\text{Kg/m}^2$ ) e será analisado de forma contínua.
- Circunferência da cintura (CC), a unidade de medida é centímetros e este desfecho será utilizado de forma contínua.
- Percentual de gordura corporal (%GC) e massa livre de gordura (MLG), foram usando o DXA e ajustados para o peso do indivíduo, que foi aferido pela balança acoplada ao Bod Pod. Esta variável será analisada de forma contínua.
  - Percentual de gordura corporal em relação ao peso corporal total do indivíduo, o peso será obtido através da balança acoplada ao Bod Pod, esse dado será inserido no DXA e a partir dessa informação irá gerar o %GC
    - $\%GC = \text{Massa gorda} / \text{Peso corporal} * 100$
  - Massa Livre de Gordura (conteúdo mineral ósseo + tecidos moles magros)
    - Valor de MLG proporcionado pelo DXA e corrigido pelo peso dos participantes.

##### 7.11.1.2 Variável independente

Índice de massa corporal materno pré-gestacional será considerada como variável independente deste estudo. Esta variável será construída a partir das informações de peso e altura coletados no estudo perinatal. A partir dessas informações será gerada a variável IMC materno pré-gestacional ( $\text{Kg/m}^2$ ) dicotômica, será adotado ponto de corte de  $\text{IMC} < 25 \text{ Kg/m}^2$  para mães com peso normal e  $\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$  para mães com excesso de peso.

### **7.11.2 Potenciais confundidores**

Como possíveis fatores de confusão da relação entre IMC materno pré-gestacional e composição corporal dos filhos estão as variáveis:

- Renda familiar ao nascer: dado coletado no estudo perinatal de ambas as coortes. A forma de coleta do dado foi diferente entre as coortes, na coorte de 1982 o dado sobre renda familiar foi coletado de forma categórica ( $\leq 1$ ; 1,1-3; 3,1-6; 6,1-10 e  $> 10$  salários mínimos), na coorte de 1993 foi coletada de forma contínua em reais. Ambos os dados de renda serão categorizados em tercís de renda, para transformar a variável de renda familiar (coorte de 1982) em tercil foi necessário realizar uma análise de componentes principais, para definir pontos de corte para a nova categorização.
- Escolaridade materna: anos completos de escolaridade materna, dado coletado através de questionário no estudo perinatal,
- Idade materna: anos completos, dado coletado através de questionário no estudo perinatal
- Paridade: número de nascimentos, dado coletado através de questionário no estudo perinatal
- Tabagismo materno durante a gestação: dado coletado através de questionário no estudo perinatal, foram consideradas fumantes aquelas mães que afirmaram fumar durante parte da gestação ou toda gestação. Categorizado de forma dicotômica (Sim/Não).

### **7.11.3 Potenciais mediadores**

Serão considerados como possíveis mediadores as variáveis peso ao nascer, variáveis comportamentais dos filhos na vida adulta, tais como:

- Peso ao nascer: foi aferido após o nascimento da criança, utilizando balanças pediátricas que eram calibradas semanalmente pela equipe de pesquisa, será utilizada de forma contínua em gramas.
- Consumo alimentar: para avaliar o consumo alimentar dos indivíduos será utilizado o Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R) para população brasileira, o qual utilizou como base o Guia Alimentar para a população brasileira 2006. O IQD-R é composto por 12 componentes, dos quais nove são grupos alimentares (frutas totais; frutas integrais; vegetais totais; vegetais verdes escuros, alaranjados e leguminosas; cereais totais; cereais integrais;

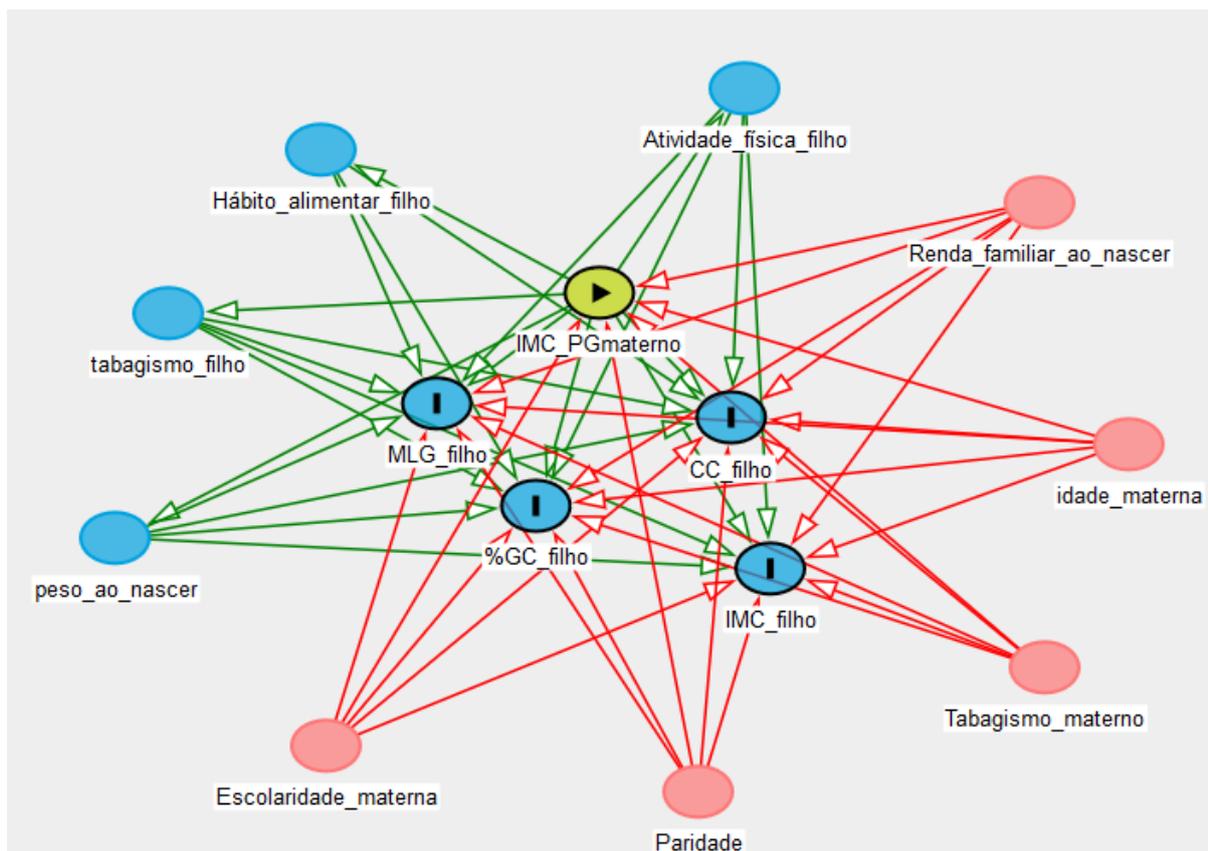
leite e derivados, carnes, ovos e leguminosas e óleos) dois são nutrientes (gordura saturada e sódio) e um representando a soma do valor energético da ingestão de açúcar de adição, ingestão de gordura sólida e álcool. Ele é indicado para uso em estudos epidemiológicos para avaliar a qualidade da dieta para os vários estágios da vida (PREVIDELLI et al., 2011). O IQD-R será obtido através dos dados provenientes do Questionário de Frequência Alimentar (QFA).

- Prática de atividade física: para a avaliação do nível de atividade física foi utilizado o acelerômetro ActiGraph GT3X+, que mede a aceleração em três eixos (x, y, z) dentro do alcance dinâmico  $\pm 8g$  com uma frequência de amostragem fixada em 30 Hz. O aparelho era colocado no braço não dominante e com os pinos voltados para os dedos. O indivíduo recebia orientações sobre a utilização do aparelho, que deveria ser utilizado por 24 horas;
- Tabagismo: será utilizado o dado de fumo coletado no último acompanhamento, categorizado de forma dicotômica (sim/não).

#### **7.11.4 Análise dos dados**

Os dados serão analisados no *software* Stata versão 14.0, a variável independente (IMC materno pré-gestacional) e as variáveis dependentes (IMC, %GC, %MM e CC) serão avaliadas quanto a distribuição por meio de histograma e serão descritas as medidas de tendência central e de dispersão. Para testar as hipóteses propostas, primeiramente serão construídos modelos de regressão linear para cada um dos desfechos estudados, um modelo bruto, um modelo ajustado para as covariáveis e um modelo ajustado pelas covariáveis mínimas identificadas no DAG (Figura 3).

Peso ao nascer, hábitos alimentares e prática de atividade física dos filhos, serão consideradas como possíveis mediadores da associação entre IMC materno pré-gestacional e composição corporal dos filhos. Na análise de mediação, serão estimados os efeitos naturais direto e indireto usando a G-fórmula. Serão considerados como *base confounders* as variáveis Renda familiar ao nascer, paridade, idade materna, escolaridade materna e tabagismo materno. Como *post-confounders* serão inseridas no modelo as variáveis renda familiar na idade adulta e escolaridade do filho.



**Figura 3.** Possíveis fatores de confusão e mediadores na associação entre índice de massa corporal pré-gestacional materno e composição corporal dos filhos na vida adulta.

## 7.12 Plano de análise do segundo estudo

### *Relação entre IMC materno pré-gestacional e perfil metabólico dos filhos*

#### 7.12.1 Variáveis

##### 7.12.1.1 Variáveis dependentes

Serão consideradas como variáveis dependentes:

- Pressão arterial sistólica e diastólica: para a análise dos dados será utilizada a média das duas medidas de pressão arterial, será analisada de forma contínua em milímetros de mercúrio (mmHg);
- Glicemia ao acaso: em miligramas por decilitro (mg/dl), dosado a partir de sangue capilar com auxílio de glicosímetro digital, será analisada de forma contínua;
- Colesterol total/ LDL/ HDL: em mg/dl, dosado utilizando um método ultrasensível direto com o auxílio do Selectra 2 da marca Merck, será analisado de forma contínua.

##### 7.12.1.2 Variável independente

Índice de massa corporal materna pré-gestacional será considerada como variável independente deste estudo, assim como descrito no plano de análise do artigo um (seção 7.10.1).

### 7.12.2 Potenciais confundidores

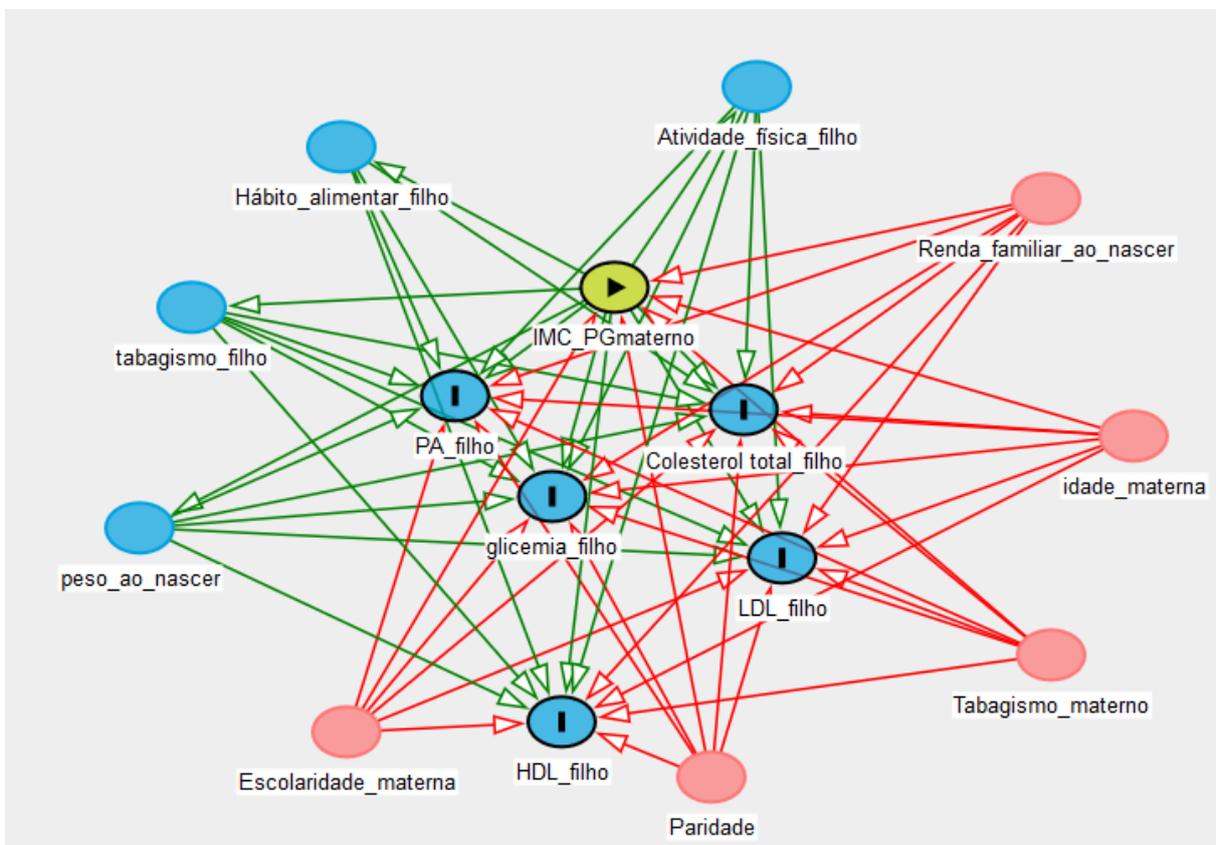
Serão considerados como possíveis fatores de confusão da relação entre IMC materno pré-gestacional e perfil metabólico dos filhos as variáveis, os mesmos descritos na seção 7.10.2.

### 7.12.3 Potencias mediadores

Serão considerados como possíveis mediadores desta relação, a variável de peso ao nascer e variáveis comportamentais dos filhos na vida adulta, descritas anteriormente na seção 7.10.3.

### 7.12.4 Análise dos dados

Os dados referentes ao artigo dois, serão analisados seguindo os mesmos procedimentos ilustrados na seção 7.10.4. A Figura 4 representa o conjunto de covariáveis mínimas identificadas no DAG para ajuste do modelo.



**Figura 4.** Possíveis fatores de confusão e mediadores na associação entre índice de massa corporal pré-gestacional materno e perfil metabólico dos filhos na vida adulta.

### 7.13 Cálculo do poder

Foi realizado o cálculo do poder para cada um dos desfechos que serão estudados, considerando um alfa de 5% a partir dos dados do acompanhamento aos 30 anos dos participantes da coorte de 1982 (Quadro 8). Os cálculos foram realizados no programa Stata versão 14.0. Com relação a exposição, 3162 indivíduos possuem dados de IMC materno pré-gestacional, sendo que aproximadamente 23% das mães apresentavam excesso de peso pré-gestacional. Não foi possível realizar cálculos de estimativa de poder com dados das coortes de 1993 e 2004, em razão de até o momento não ter acesso ao banco de dados de ambas as coortes.

Para estimar o poder das análises dos estudos, que irão avaliar composição corporal e fatores metabólicos de risco cardiovascular nos filhos em idade adulta, utilizando como exposição o IMC materno pré-gestacional dicotomizado em excesso de peso sim ou não. As estimativas de poder são apresentadas no Quadro 8 de acordo com diferenças médias para os desfechos IMC, percentual de gordura corporal, massa livre de gordura, pressão arterial sistólica, glicemia, colesterol total e HDL.

**Quadro 8.** Cálculo do poder para as variáveis desfecho estudadas.

Desfecho	Média	Desvio padrão	Diferença média	Poder %
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	26,8	5,5	0,5	59
			1,0	99
Gordura Corporal (%)	31,9	11,5	1,0	56
			2,0	99
Massa Livre de Gordura (kg/m <sup>2</sup> )	18,6	2,33	1,0	54,1
			2,0	98,4
Pressão arterial sistólica (mmHg)	121,1	13,8	0,5	13,7
			1,0	40,3
			2,0	92,9
Glicemia (mg/dL)	89,5	26,0	0,5	7,6
			1,0	15,9
			2,0	47,8
Colesterol total (mg/dL)	191,1	38,0	0,5	6,1
			1,0	9,6
			2,0	24,1
			3,0	46,8
Colesterol HDL (mg/dL)	58,6	13,9	0,5	13,6
			1,0	39,7
			2,0	92,5

#### 7.14 Metodologia do terceiro estudo

##### Revisão sistemática

Para o artigo de revisão será realizada busca sistemática nas bases de dados *Pubmed*, *Web of Science* e *Lilacs*. Para a localização dos artigos serão utilizados termos de indexação e palavras-chaves utilizadas em artigos da área.

Para a seleção dos artigos será elaborado um protocolo com critérios de inclusão e exclusão, também serão avaliados quanto a qualidade do artigo. Todos os procedimentos de seleção dos artigos serão realizados por dois pesquisadores independentes.

A elaboração da redação do manuscrito seguirá o recomendado pelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) o qual orienta sobre o que deve conter em um bom relato de revisão sistemática (MOHER et al., 2009). O protocolo desta revisão sistemática será registrado em uma base de protocolos de revisão sistemáticas a *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO).

#### **7.15 Aspectos éticos**

Os estudos perinatais e os diferentes acompanhamentos das coortes de nascimento dos anos de 1982 e 1993 foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pelotas. Nas visitas iniciais da coorte de 1982, foi obtido um consentimento informado verbal. Nos demais acompanhamentos foram solicitados consentimentos informados por escrito.

#### **7.16 Divulgação dos resultados**

Está prevista a divulgação no meio científico, através da publicação dos artigos oriundos do projeto de doutorado em periódicos indexados. Os resultados obtidos no estudo também serão divulgados na imprensa local.

## 8 Cronograma

Atividade	2017 (bimestres)				2018 (bimestres)				2019 (bimestres)				2020 (bimestres)			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Revisão de literatura																
Elaboração do projeto																
Trabalho de campo																
Análise dos dados																
Elaboração dos artigos																
Defesa de tese																

## 9 Financiamento

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

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

## 10 Referências bibliográficas

- BALLON, M. et al. Socioeconomic inequalities in weight, height and body mass index from birth to 5 years. **International Journal of Obesity**, 17 ago. 2018.
- BARKER, D. J. P. The origins of the developmental origins theory. **Journal of Internal Medicine**, v. 261, n. 5, p. 412–417, maio 2007.
- BRANDT, S. et al. Plasma insulin levels in childhood are related to maternal factors - results of the Ulm Birth Cohort Study: Plasma insulin levels in childhood are related to maternal factors. **Pediatric Diabetes**, v. 15, n. 6, p. 453–463, set. 2014.
- CASTILLO, H.; SANTOS, I. S.; MATIJASEVICH, A. Relationship between maternal pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain and childhood fatness at 6-7 years by air displacement plethysmography: Maternal pre-pregnancy BMI and childhood fatness. **Maternal & Child Nutrition**, v. 11, n. 4, p. 606–617, out. 2015.
- CHAPARRO, M. P.; KOUPIL, I.; BYBERG, L. Maternal pre-pregnancy BMI and offspring body composition in young adulthood: the modifying role of offspring sex and birth order. **Public Health Nutrition**, v. 20, n. 17, p. 3084–3089, dez. 2017.
- DARAKI, V. et al. Metabolic Profile in Early Pregnancy Is Associated with Offspring Adiposity at 4 Years of Age: The Rhea Pregnancy Cohort Crete, Greece. **PLOS ONE**, v. 10, n. 5, p. e0126327, 13 maio 2015.
- DIOR, U. P. et al. Parental smoking during pregnancy and offspring cardio-metabolic risk factors at ages 17 and 32. **Atherosclerosis**, v. 235, n. 2, p. 430–437, ago. 2014.
- GADEMAN, M. G. J. et al. Maternal Prepregnancy BMI and Lipid Profile during Early Pregnancy Are Independently Associated with Offspring's Body Composition at Age 5–6 Years: The ABCD Study. **PLoS ONE**, v. 9, n. 4, p. e94594, 16 abr. 2014.
- GAILLARD, R. Maternal obesity during pregnancy and cardiovascular development and disease in the offspring. **European Journal of Epidemiology**, v. 30, n. 11, p. 1141–1152, nov. 2015.

GAKIDOU, E. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, v. 390, n. 10100, p. 1345–1422, set. 2017.

GALLIANO, D.; BELLVER, J. Female obesity: short- and long-term consequences on the offspring. **Gynecological Endocrinology**, v. 29, n. 7, p. 626–631, jul. 2013.

GODFREY, K. M. et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 5, n. 1, p. 53–64, jan. 2017.

HANSON, M. et al. Interventions to prevent maternal obesity before conception, during pregnancy, and post partum. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 5, n. 1, p. 65–76, jan. 2017.

HOCHNER, H. et al. Associations of Maternal Prepregnancy Body Mass Index and Gestational Weight Gain With Adult Offspring Cardiometabolic Risk Factors: The Jerusalem Perinatal Family Follow-Up Study. **Circulation**, v. 125, n. 11, p. 1381–1389, 20 mar. 2012.

HORTA, B. et al. Maternal anthropometry: trends and inequalities in four population-based birth cohorts in Pelotas, Brazil, 1982-2015. **International Journal of Epidemiology**, (inpress). [s.d.].

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (ED.). **Pesquisa de orçamentos familiares, 2008-2009**. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.

JACOTA, M. et al. Maternal weight prior and during pregnancy and offspring's BMI and adiposity at 5-6 years in the EDEN mother-child cohort: Maternal weight history and children's adiposity. **Pediatric Obesity**, v. 12, n. 4, p. 320–329, ago. 2017.

JHARAP, V. V. et al. Associations of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy with subcutaneous fat mass in infancy. **Early Human Development**, v. 108, p. 23–28, maio 2017.

JOHANSSON, S. et al. Maternal overweight and obesity in early pregnancy and risk of infant mortality: a population based cohort study in Sweden. **BMJ**, v. 349, n. dec02 6, p. g6572–g6572, 2 dez. 2014.

KASEVA, N. et al. Pre-pregnancy overweight or obesity and gestational diabetes as predictors of body composition in offspring twenty years later: evidence from two birth cohort studies. **International Journal of Obesity**, v. 42, n. 4, p. 872–879, abr. 2018.

LI, L. et al. Maternal smoking in pregnancy association with childhood adiposity and blood pressure: Maternal smoking and child adiposity and BP. **Pediatric Obesity**, v. 11, n. 3, p. 202–209, jun. 2016.

LI, N. et al. Maternal Prepregnancy Body Mass Index and Gestational Weight Gain on Offspring Overweight in Early Infancy. **PLoS ONE**, v. 8, n. 10, p. e77809, 11 out. 2013.

LIMA, N. P. et al. Evolução do excesso de peso e obesidade até a idade adulta, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, 1982-2012. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 9, p. 2017–2025, set. 2015.

LIN, X. et al. Ethnic Differences in Effects of Maternal Pre-Pregnancy and Pregnancy Adiposity on Offspring Size and Adiposity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 10, p. 3641–3650, out. 2015.

MA, R. C. W. et al. Clinical management of pregnancy in the obese mother: before conception, during pregnancy, and post partum. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 4, n. 12, p. 1037–1049, dez. 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE et al. **Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre**

**frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016.** Brasília: Ministério da Saúde, 2017: [s.n.].

MOHER, D. et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 21 jul. 2009.

MOREA, M. et al. Maternal obesity - a risk factor for metabolic syndrome in children. **Clujul Medical (1957)**, v. 86, n. 3, p. 259–265, 2013.

NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RISC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. **The Lancet**, v. 387, n. 10026, p. 1377–1396, abr. 2016.

OKEN, E.; LEVITAN, E. B.; GILLMAN, M. W. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. **International Journal of Obesity**, v. 32, n. 2, p. 201–210, fev. 2008.

OOSTVOGELS, A. J. J. M. et al. Does maternal pre-pregnancy overweight or obesity influence offspring's growth patterns from birth up to 7 years? The ABCD-study. **Early Human Development**, v. 113, p. 62–70, out. 2017.

POSTON, L. et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 4, n. 12, p. 1025–1036, dez. 2016.

POSTON, L.; HARTHOORN, L. F.; VAN DER BEEK, E. M. Obesity in Pregnancy: Implications for the Mother and Lifelong Health of the Child. A Consensus Statement. **Pediatric Research**, v. 69, n. 2, p. 175–180, fev. 2011.

PREVIDELLI, Á. N. et al. Índice de Qualidade da Dieta Revisado para população brasileira. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 4, p. 794–798, ago. 2011.

RATH, S. R. et al. Parental pre-pregnancy BMI is a dominant early-life risk factor influencing BMI of offspring in adulthood.: Early-life predictors of adulthood BMI. **Obesity Science & Practice**, v. 2, n. 1, p. 48–57, mar. 2016.

REYNOLDS, R. M. et al. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. **BMJ**, v. 347, n. aug13 1, p. f4539–f4539, 13 ago. 2013.

ROBERTO, C. A. et al. Patchy progress on obesity prevention: emerging examples, entrenched barriers, and new thinking. **The Lancet**, v. 385, n. 9985, p. 2400–2409, jun. 2015.

SANTOS FERREIRA, D. L. et al. Association of pre-pregnancy body mass index with offspring metabolic profile: Analyses of 3 European prospective birth cohorts. **PLOS Medicine**, v. 14, n. 8, p. e1002376, 22 ago. 2017.

SCAGLIONI, S. et al. Factors Influencing Children’s Eating Behaviours. **Nutrients**, v. 10, n. 6, p. 706, 31 maio 2018.

SCHMIDT, M. I. et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949–1961, jun. 2011.

SHEA, A.; STEINER, M. Cigarette smoking during pregnancy. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 10, n. 2, p. 267–278, fev. 2008.

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

STAMNES KØPP, U. M. et al. The associations between maternal pre-pregnancy body mass index or gestational weight change during pregnancy and body mass index of

the child at 3 years of age. **International Journal of Obesity**, v. 36, n. 10, p. 1325–1331, out. 2012.

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

STUEBE, A. M.; FORMAN, M. R.; MICHELS, K. B. Maternal-recalled gestational weight gain, pre-pregnancy body mass index and obesity in the daughter. **International Journal of Obesity**, v. 33, n. 7, p. 743–752, jul. 2009.

TAN, H. C. et al. Mother's pre-pregnancy BMI is an important determinant of adverse cardiometabolic risk in childhood: Mother's BMI and childhood metabolic risk. **Pediatric Diabetes**, v. 16, n. 6, p. 419–426, set. 2015.

TENENBAUM-GAVISH, K.; HOD, M. Impact of Maternal Obesity on Fetal Health. **Fetal Diagnosis and Therapy**, v. 34, n. 1, p. 1–7, 2013.

THE GBD 2015 OBESITY COLLABORATORS. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 1, p. 13–27, 6 jul. 2017.

THE LIFELINES COHORT STUDY et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. **Nature**, v. 518, n. 7538, p. 197–206, fev. 2015.

VALSAMAKIS, G. et al. Effect of maternal obesity on pregnancy outcomes and long-term metabolic consequences. **HORMONES**, 30 jun. 2015.

VICTORA, C. G. et al. The Pelotas birth cohort study, Rio Grande do Sul, Brazil, 1982-2001. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. 5, p. 1241–1256, out. 2003.

VICTORA, C. G. et al. Cohort Profile: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **International Journal of Epidemiology**, v. 37, n. 4, p. 704–709, 1 ago. 2008.

VICTORA, C. G.; BARROS, F. C. Cohort Profile: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **International Journal of Epidemiology**, v. 35, n. 2, p. 237–242, 1 abr. 2006.

WANDER, P. L. et al. Maternal Genetic Variation Accounts in Part for the Associations of Maternal Size during Pregnancy with Offspring Cardiometabolic Risk in Adulthood. **PLoS ONE**, v. 9, n. 3, p. e91835, 26 mar. 2014.

WHITAKER, R. C.; DIETZ, W. H. Role of the prenatal environment in the development of obesity. **The Journal of Pediatrics**, v. 132, n. 5, p. 768–776, maio 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on noncommunicable diseases 2014**. [s.l: s.n.].

ZIMMET, P. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents? an IDF consensus report. **Pediatric Diabetes**, v. 8, n. 5, p. 299–306, out. 2007.

## **Seção II. Modificações no projeto**

## MODIFICAÇÕES NO PROJETO

Abaixo serão descritas algumas modificações realizadas no título e artigos que compõem essa tese.

- Título

O título da tese anteriormente era “*Influência do índice de massa corporal materno pré-gestacional sobre fatores de risco cardiometabólicos e composição corporal dos filhos em idade adulta*” e foi modificado para “*Influência do índice de massa corporal materno pré-gestacional sobre fatores de risco cardiometabólicos e composição corporal dos filhos*”. Foi retirado o termo “em idade adulta” pois após a qualificação do projeto foi adicionada a coorte de 2004 ao estudo.

- Artigo 2: Relação entre IMC materno pré-gestacional e composição corporal dos filhos

Título definitivo: Influence of maternal pre-pregnancy nutritional status on offspring anthropometric measurements and body composition in three Brazilian Birth Cohorts

No projeto estavam previstas a investigação de quatro possíveis mediadores (peso ao nascer, índice de qualidade da dieta, atividade física e tabagismo), porém no artigo final apenas peso ao nascer foi incluído como possível mediador dessa associação. Tabagismo do filho foi excluído pois após maior revisão da literatura existente foi constatado que não faria sentido utilizar como mediador, visto que o peso materno pré-gestacional não está associado com o hábito de fumar na próxima geração. Os demais mediadores índice de qualidade da dieta e atividade física foram testados, porém falharam em capturar parte da associação entre IMC materno pré-gestacional e medidas antropométricas e de composição corporal dos filhos. Isso em parte se explica pela dificuldade de se mensurar de forma satisfatória fenômenos tão complexos quanto dieta e atividade física. Portanto optamos por não fornecer estimativas que poderiam estar subestimadas por vieses de aferição.

Após a submissão do artigo foram realizadas mais duas modificações conforme solicitação dos revisores e editora da revista. Foi adicionado o desfecho altura por também ser uma medida antropométrica e foi solicitado a estratificação das análises por sexo dos filhos.

- Artigo 3: Relação entre IMC materno pré-gestacional e perfil metabólico dos filhos

Título atual: Association between maternal pre-pregnancy body mass index with offspring cardiometabolic risk factors: Analysis of three Brazilian birth cohorts

Após ampla revisão da literatura e discussão sobre os possíveis mediadores dessa associação, optamos por não utilizar nenhum dos anteriormente previstos e incluímos o índice de massa corporal dos filhos no último acompanhamento de cada coorte, por entender que seria um mediador mais plausível dessa associação.

Os desfechos colesterol total, LDL e HDL foram substituídos por colesterol não HDL, pois os resultados se mostraram mais consistentes.

### **Seção III. Artigos resultantes da tese**

**Artigo 1.**

*Influence of maternal pre-pregnancy body mass index on offspring body composition and cardiometabolic risk factors: a systematic review*

Será submetido à *International Journal of Epidemiology*

Normas: [https://academic.oup.com/ije/pages/General\\_Instructions](https://academic.oup.com/ije/pages/General_Instructions)

**Influence of maternal pre-pregnancy body mass index on offspring body composition and  
cardiometabolic risk factors: A systematic review and meta-analysis**

Mariane da Silva Dias<sup>1</sup> ( [marianedias.md@gmail.com](mailto:marianedias.md@gmail.com) )

Francine dos Santos Silva<sup>1</sup> ( [nutrifrancinesantos@gmail.com](mailto:nutrifrancinesantos@gmail.com) )

Bernardo Lessa Horta<sup>1</sup> ( [blhorta@gmail.com](mailto:blhorta@gmail.com) )

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

**Word count:** 2.743 words

**Corresponding author:**

Mariane da Silva Dias ( [marianedias.md@gmail.com](mailto:marianedias.md@gmail.com) )

ORCID: 0000-0003-4995-4748

Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Marechal Deodoro, 1160  
3° floor, Pelotas 96020-220, Brazil.

**Influence of maternal pre-pregnancy body mass index on offspring body composition and cardiometabolic risk factors: A systematic review and meta-analysis**

**ABSTRACT**

**Background:** To systematically review the evidence on the long-term consequences of maternal pre-pregnancy body mass index (BMI) on offspring body composition, overweight/obesity, mean blood pressure, glucose and lipid profile.

**Methods:** Two researchers carried out independent literature searches on PubMed, LILACS, and Web of Science databases. Random-effects models were used to pool the estimates.

**Results:** We identified 30 manuscripts that provided estimates on the long-term consequences of maternal pre-pregnancy BMI. Maternal pre-pregnancy BMI in Kg/m<sup>2</sup> was positively associated with offspring systolic [0.24 mmHg (95%CI: 0.11; 0.37)] and diastolic [0.16 mmHg (95%CI: 0.07; 0.24)] blood pressure, BMI [0.30 Kg/m<sup>2</sup> (95%CI 0.20; 0.40)], fat mass percentage [0.22% (95%CI: 0.10; 0.34)] and overweight/obesity odds [OR 1.28 (95%CI: 1.13; 1.44)]. Those studies that compared offspring of overweight/obese vs. normal weight mothers reported associations with BMI [0.63 Kg/m<sup>2</sup> (95%CI: 0.46; 0.80)], waist circumference [4.84 cm (95%CI: 2.42; 7.26)], fat mass index [2.14 Kg/m<sup>2</sup> (95%CI: 1.30; 2.99)] and overweight/obesity odds [OR 3.05 (95%CI: 2.61; 3.49)]. Subgroup analysis showed that the odds ratio of overweight/obesity was slightly higher among those studies that did not adjust for mediators. Because a small number of studies was included in the review, we were not able to perform a meta-analysis for blood glucose, lipid profile and lean mass.

**Conclusions:** Maternal pre-pregnancy BMI is positively associated with offspring systolic and diastolic blood pressure, BMI, waist circumference, fat mass index, fat percentage and the risk of overweight/obesity. Adjustment for possible mediators tends to underestimate the magnitude of some associations.

**Keywords:** Maternal pre-pregnancy body mass index; offspring; anthropometric measurements; body composition; blood pressure; glucose; lipid profile; meta-analysis

**Key Messages:**

- Maternal pre-pregnancy body mass index has long-term adverse consequences on offspring health, being positively associated with offspring body mass index, blood pressure, and fat mass.
- Adjustment for possible mediators tended to underestimate the magnitude of the associations.
- Further studies are needed to assess the long-term consequences of maternal pre-pregnancy body mass index on cardiometabolic risk factors.

## Introduction

Maternal pre-pregnancy overweight or obesity has clear short-term consequences on pregnancy and offspring health, increasing the risk of gestational diabetes, hypertension, eclampsia, premature birth, and macrosomia<sup>1,2</sup>. In the long-term, it has also been reported that offspring of overweight or obese mothers have a higher risk of obesity, increased fat mass index, and lower lean mass index. Concerning other metabolic cardiovascular risk factors, higher blood pressure, higher blood glucose, and changes in the lipid profile have also been reported among offspring of obese mothers<sup>1-4</sup>.

Intrauterine exposure to maternal overweight would be associated with offspring acute hyperglycemia during pregnancy, leading to beta cell compensation, which progresses to beta cell exhaustion, death, dysfunction, and increasing the risk of insulin resistance and type 2 diabetes<sup>5</sup>. Furthermore, maternal overweight during pregnancy would induce changes in fetal energy metabolism and endocrine system<sup>6,7</sup>. Other possible mechanisms for the long-term consequences of maternal pre-pregnancy nutritional status would be shared familial lifestyle, such as eating habits, and physical activity<sup>4</sup>. Finally, shared genetic factors would be another possible mechanism for this association<sup>8</sup>.

Most of the studies that evaluated the long-term consequences of maternal pre-pregnancy body mass index adjusted the estimates for possible mediators, such as gestational weight gain, gestational age, gestational diabetes and hypertension, birth weight, and offspring lifestyle factors. By adjusting for a mediator, a causal pathway is blocked, and the magnitude of the association underestimated. Moreover, a collider bias is introduced and the direction of such bias is unknown<sup>9</sup>. We carried out a systematic review and meta-analysis on the evidence on the long-term consequences of maternal pre-pregnancy body mass index on offspring body composition, overweight/obesity, mean blood pressure, glucose and lipid profile.

## Methods

Two independent systematic searches were carried out following a predefined search protocol in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines<sup>10</sup>, and any disagreement was solved by consensus. This strategy was aimed at identifying as many relevant articles as possible. PubMed, Web of Science, and Lilacs databases were searched, and reference lists of included records were perused to identify additional studies. We searched for articles that had been published until December 2020.

In the literature search, each of the terms for maternal pre-pregnancy body mass index (pre-pregnancy weight; pre-pregnancy overweight; pre-pregnancy obesity; pre-pregnancy body mass index; pre-pregnancy BMI; pre-pregnancy body composition; pre-pregnancy nutritional status; pre-gestational weight; pre-gestational overweight; pre-gestational obesity; pre-gestational body mass index; pre-gestational BMI; pre-gestational body composition; pre-gestational nutritional status) were combined with the following keywords for the outcomes:

- Body composition; body mass index; obesity; overweight; nutritional status; anthropometric measurements; anthropometry; weight; body fat mass; body fat percentage; fat mass; lean mass; fat mass index; lean mass index; fat free mass; adiposity.
- Diabetes; insulin resistance; glucose; glycemia.
- Hypertension; blood pressure; diastolic blood pressure; systolic blood pressure.
- Cholesterol; high-density lipoprotein; HDL; low-density-lipoprotein; LDL; blood lipids; triglycerides; dyslipidemia.

In each manuscript, the following offspring outcomes were searched for:

- Body composition: mean difference in fat mass index and lean mass index (in Kg/m<sup>2</sup>); or fat mass percentage and lean mass percentage (in %);
- Body mass index: mean difference in Kg/m<sup>2</sup>;
- Overweight and obesity: odds ratio comparing offspring of normal weight mothers with those of overweight and/or obese mothers;

- Blood pressure: mean difference (in mmHg) in systolic and diastolic blood pressure;
- Lipid profile: mean difference (in mg/dL) in total cholesterol, HDL, LDL and triglycerides;
- Blood glucose mean difference in mmMol.

After excluding the duplicates, titles and abstracts were perused and studies that were obviously did not evaluated the associations of interest were excluded. Then, we read the full texts of the remaining manuscripts to identify those relevant to be included in the systematic review.

Studies were eligible for this systematic review if the outcome was evaluated among offspring older than one year of age. There was no language restriction and studies with animals were excluded. For the studies included in the review, the following information was extracted: sample size; follow-up rate; type of study; offspring year of birth; age at outcome assessment; offspring sex; if maternal pre-pregnancy body mass index was measured or self-reported; categorization of maternal pre-pregnancy BMI (Kg/m<sup>2</sup>, normal weight vs overweight/obese, normal weight vs obese); control for confounding (we evaluated whether the studies adjusted the estimates for possible confounding variables, as well as mediators). When studies with results based on the same population were identified, we chose only one to avoid over-sampling.

Association measures were reported as mean difference and their 95% confidence interval for continuous outcomes (body mass index, waist circumference, fat mass index, body fat percentage, systolic and diastolic blood pressure) and for categorical outcome (risk of overweight and obesity) the pooled odds ratio and 95% confidence interval were estimated.

The meta-analysis was performed using Stata (version 14.1, TX, USA). We carried out separated meta-analysis for maternal pre-pregnancy BMI in Kg/m<sup>2</sup> and BMI in category (Normal weight vs extreme category). The analyses were stratified by follow-up rate, sample size, age group, categorization of BMI, control for confounding by socioeconomic status (SES), and for possible mediators. Heterogeneity among studies was assessed using the Q-test and I-square, if either test suggested that heterogeneity was higher than expected, a random-effects model was used to pool the estimates<sup>11</sup>. Funnel plot and Egger test were used to investigate publication bias<sup>12</sup>, and we also

stratified the analysis according to sample size to further assess the impact of publication bias on the estimates.

The present study was registered in PROSPERO - International prospective register of systematic reviews, being approved under the number CRD42019118880.

## **Results**

The literature search identified 1120 records, and after excluding the duplicates (n=297) 823 titles and abstracts were revised. Forty-nine manuscripts were selected for full text reading, and 27 were included in the review. Three additional articles were identified in the search of reference lists and studies citing those included in the systematic review. Figure 1 shows the studies selection flow chart. We carried out twelve separate meta-analyses and the main results are presented below. A brief description of the characteristics of the study is available as supplementary material (Supplementary table 1).

### **Systolic and Diastolic Blood Pressure**

We identified seven studies that provided data on the association of maternal pre-pregnancy nutritional status with offspring systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP). Three studies compared the mean blood pressure according to categories of maternal pre-pregnancy BMI<sup>13-15</sup>, whereas four evaluated the association with BMI in Kg/m<sup>2</sup> <sup>16-19</sup>. For studies that assessed the association with maternal BMI in categories, we included the estimate comparing offspring of overweight and/or obese mothers with those of normal weight, and the pooled mean difference, for SBP was -0.45 mmHg (95%CI: -2.42; 1.52) and 0.32 mmHg (95%CI: -0.45; 1.10) for DBP, using random-effects models. Because the confidence intervals included the nullity, these differences may have been due to the random variation. On the other hand, the studies that evaluated maternal pre-pregnancy BMI in Kg/m<sup>2</sup> reported a positive association with offspring SBP [pooled mean difference: SBP 0.24 mmHg (95%CI: 0.11; 0.37)] and DBP [pooled mean difference: 0.16 mmHg (95%CI: 0.07; 0.24)], using random-effect models. Given the small number of studies, we did not carry out the subgroup analyses, as well as we were not able to evaluate the presence of publication bias. Table 1 shows the distribution

of the studies according to some characteristics, and we observed that only one of the seven studies identified did not adjust the estimates for possible mediators.

### **Anthropometric and body composition measurements**

We identified 21 studies that evaluated the association of maternal pre-pregnancy BMI with anthropometric and body composition measurements. Fifteen assessed the association with offspring BMI, five with waist circumference, three with fat mass index, body fat percentage, and fat mass in Kg, and four studies evaluated lean mass index, lean mass in Kg and lean mass percentage.

In relation to those studies that evaluated the association between maternal pre-pregnancy BMI and offspring BMI, eleven evaluated the association with maternal BMI in  $\text{Kg/m}^2$ <sup>216,20-28</sup>, and five in categories<sup>29-33</sup>, one study was excluded for avoid oversampling<sup>33</sup>, the four manuscripts provided nine estimates for this meta-analysis<sup>29-32</sup>. For those studies that compared the mean BMI of offspring of obese and/or overweight mothers with those of normal weight mothers, the mean BMI was 0.63  $\text{Kg/m}^2$  (95%CI: 0.46; 0.80) higher among offspring of overweight/obese mothers, and we observed that the association was slightly higher among studies with follow-up rate < 50% [1.54  $\text{Kg/m}^2$  (95%CI: 0.73; 2.34)]. Concerning age at assessment of body mass index, the pooled mean difference was smaller among studies that evaluated subjects aged 1 – 9 years [0.25  $\text{Kg/m}^2$  (95%CI: 0.06; 0.45)]. Concerning study size, only two studies evaluated < 1000 subjects and the pooled effect among them was higher than that observed among studies evaluating 2000 or more subjects. All studies adjusted the estimates for confounding variables. We also observed that the pooled mean difference was similar among studies that controlled or not for mediators (Table 2).

Among the 11 studies that assessed maternal pre-pregnancy BMI in  $\text{Kg/m}^2$ , every increase of one unit of maternal pre-pregnancy BMI was associated with an increase of 0.30  $\text{Kg/m}^2$  (95%CI 0.20; 0.40) in offspring BMI, and there was no modification of the magnitude of the association by follow-up rate, study size, age group, and control for confounding by socioeconomic status. Nevertheless, the association was slightly higher among studies that did not adjust for mediators [0.35  $\text{Kg/m}^2$  (95%CI: 0.13; 0.57)] (Table 3).

Concerning other body composition measurements, five studies evaluated the association with waist circumference<sup>16,20,26,29,31</sup>, concerning to exposure, two studies used maternal body mass index in Kg/m<sup>2</sup><sup>16,26</sup> and three compared offspring of overweight/obese with those of normal weight mothers<sup>20,29,31</sup>, and six estimates were provided for these studies. The pooled mean difference for studies with exposure in category was 4.84 cm (95%CI: 2.42; 7.26), and the small number of studies included precluded the subgroup analyses (Table 4). The two studies that assessed the association with maternal body mass index in kg/m<sup>2</sup> reported a positive association<sup>16,26</sup>.

For fat mass index, three studies that provided five estimates were identified, and the pooled mean difference comparing offspring of overweight/obese mothers with those of normal weight mothers was 2.14 Kg/m<sup>2</sup> (95%CI: 1.30; 2.99) (Table 4). Two studies evaluated the association with fat mass in Kg, and reported a positive association<sup>31,34</sup>. For fat mass percentage, we identified five studies<sup>28,31,34-36</sup>, two studies that provided three estimates, compared offspring of overweight/obese mothers with those of normal weight mothers, and the pooled mean difference was 1.91% (95%CI: -0.57; 4.38). Because the confidence interval included the nullity (0), this association may have been due to random variation. The three studies that assessed maternal body mass index in kg/m<sup>2</sup> provided four estimates, and the pooled effect was 0.22% (95%CI: 0.10; 0.34), (Table 4).

One study evaluated the association with lean mass index<sup>29</sup>, and Dias et al. reported that offspring of overweight or obese mothers had a lower lean mass index compared to those of normal weight mothers<sup>29</sup>. For fat free mass index and fat free mass in kg, Castillo et al. observed a positive association of maternal pre-pregnancy BMI with offspring fat free mass index and fat free mass in Kg<sup>34</sup>. Kaseva et al. evaluated the association between maternal pre-pregnancy BMI and offspring lean mass in Kg, and observed a positive association only for male offspring<sup>31</sup>. One study evaluated the association with offspring lean mass percentage (Chaparro et al.) and observed that first daughters of overweight/obese ( $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup>) mothers had a lower percentage of lean mass percentage compared to those of normal weight mothers<sup>35</sup>.

### **Overweight/Obesity**

Five studies evaluated the association of maternal pre-pregnancy BMI in Kg/m<sup>2</sup> with the odds of offspring overweight/obesity<sup>23,26–28,37</sup>. Seven assessed the odds of overweight/obesity, across categories of maternal BMI<sup>13,32,38–42</sup>, of these, one study was excluded from analyses<sup>13</sup> to avoid oversampling, because Voerman et al<sup>32</sup> included its estimates. Therefore, there were six studies, that provided nine estimates. Table 2 shows that the odds of overweight/obesity was 3.05 (95%CI: 2.61; 3.49) times higher among offspring of overweight or obese mothers in relation to those of normal weight mothers, and the association was higher in studies with follow-up rate between 50 to 70% [OR 4.14 (95%CI: 3.36; 4.92)], in individuals aged 10 – 19 years [OR 3.58 (95%CI: 3.03; 4.13)]. The pooled effect was slightly higher among those studies that did not adjust for mediators [OR 3.51 (95%CI: 2.89; 4.14)]. Table 3 shows that maternal pre-pregnancy BMI in Kg/m<sup>2</sup> was also positively associated with the odds of offspring overweight or obesity [pooled effect OR: 1.28 (95%CI: 1.13; 1.44)]. There was no effect modification by subgroup analysis.

### **Glucose**

For offspring blood glucose, we found three studies that were carried out in high-income countries, and the subjects were evaluated at an age range of 24 to 32 years. Two studies evaluated the association with maternal BMI in Kg/m<sup>2</sup><sup>16,18</sup> and one compared offspring of normal weight versus overweight or obese mothers<sup>14</sup>. These studies failed to observe an association<sup>14,16,18</sup>.

### **Total cholesterol/ HDL/ LDL/ Triglycerides**

In relation to offspring total cholesterol and fractions, we found three studies that evaluated subjects aged between 4 and 27 years<sup>14,18,20</sup>. Harville et al.<sup>18</sup> observed an inverse relationship between maternal pre-pregnancy BMI and offspring total and HDL cholesterol<sup>18</sup>. Kaseva et al.<sup>14</sup> observed lower total cholesterol, HDL, and triglycerides among offspring of overweight or obese mothers, whereas LDL cholesterol was higher among offspring of overweight or obese mothers, but the confidence intervals included the nullity<sup>14</sup>. In the same token, Daraki et al. observed that offspring of overweight or obese mothers had a higher total cholesterol and HDL, and the confidence intervals included the nullity<sup>20</sup>.

## Discussion

In this meta-analysis, we identified 30 studies that evaluated the association of maternal pre-pregnancy BMI with offspring anthropometric measurements and body composition, overweight/obesity, mean blood pressure, glucose and lipid profile. We observed that maternal pre-pregnancy BMI is positively associated with offspring BMI, waist circumference, fat mass index, fat percentage, overweight or obesity risk, and blood pressure (systolic and diastolic).

A meta-analysis carried out by Yu et al. that evaluate the association between maternal obesity and offspring overweight/obesity risk, reported a similar results<sup>43</sup>. However, this study evaluated the presence of maternal obesity at any stage of life.

Because of the small number of studies identified, in some meta-analyses we were not able to carry out the subgroup analyses. In spite of that, a small-study effect was observed in some meta-analyses, i.e., studies with small sample size were reporting stronger associations. But, even among large studies, associations were observed, suggesting, therefore, that publication bias did not introduce an association, but may have overestimated it. In relation to subgroup analysis by age groups, we observed that maternal pre-pregnancy BMI was associated with offspring BMI and risk of overweight/obesity from childhood to adulthood.

Of the 30 articles included in this review, only seven did not adjust the estimates for possible mediators, mainly maternal morbidity during pregnancy (diabetes, hypertension and eclampsia), gestational weight gain, gestational age, birth weight, breastfeeding duration, offspring eating habits and physical activity. And for some analyses, adjustment for mediators resulted in a decrease of the magnitude of the associations, thus suggesting that such adjustment underestimated the magnitude of the associations. Studies aimed at assessing the mediators of the association between maternal pre-pregnancy BMI and offspring health outcomes should use appropriate methods in the data analysis. These methods should be able of estimate the direct and indirect effects, as well control for post-confounders<sup>9,12</sup>.

Concerning the control for confounding, only one study did not adjust the estimates for socioeconomic status, and this study reported a stronger association, thus suggesting that confounding by socioeconomic status factors could overestimate the magnitude of the associations. Indeed, the studied outcomes and maternal pre-pregnancy obesity are positively associated with socioeconomic status, and residual confounding by socioeconomic status should overestimate the magnitude of the associations<sup>44</sup>.

Our systematic review identified a small number of studies, and for some reviews we were unable to pool the estimates and for others we did not carry out the subgroup analysis. Therefore, more studies on the long-term consequences of maternal pre-pregnancy body mass index are needed, and future studies should adjust their estimates for confounding by socioeconomic status and do not include possible mediators in the regression models.

This systematic review and meta-analysis shows that maternal pre-pregnancy BMI is positively related to offspring BMI, systolic and diastolic blood pressure. These associations were observed even among adults, thus suggesting that maternal nutritional status during pregnancy may have long-lasting consequences on the offspring. Therefore, efforts are needed to prevent maternal pre-pregnancy excess weight.

### **Funding**

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001. BH are supported by the CNPq. MSD and FSS received a scholarship for a PhD's degree from the Coordination of Improvement of Higher Level Personnel (CAPES).

### **Author contributions**

MSD designed the review protocol, carried out the literature search, extracted the data, conceived the analysis and participated in the preparation of the manuscript. FSS carried out the literature search and revised the final version. BLH designed the review protocol and participated in the preparation of the manuscript.

### **Conflict of Interest Statement**

The authors declare that they have no conflict of interest.

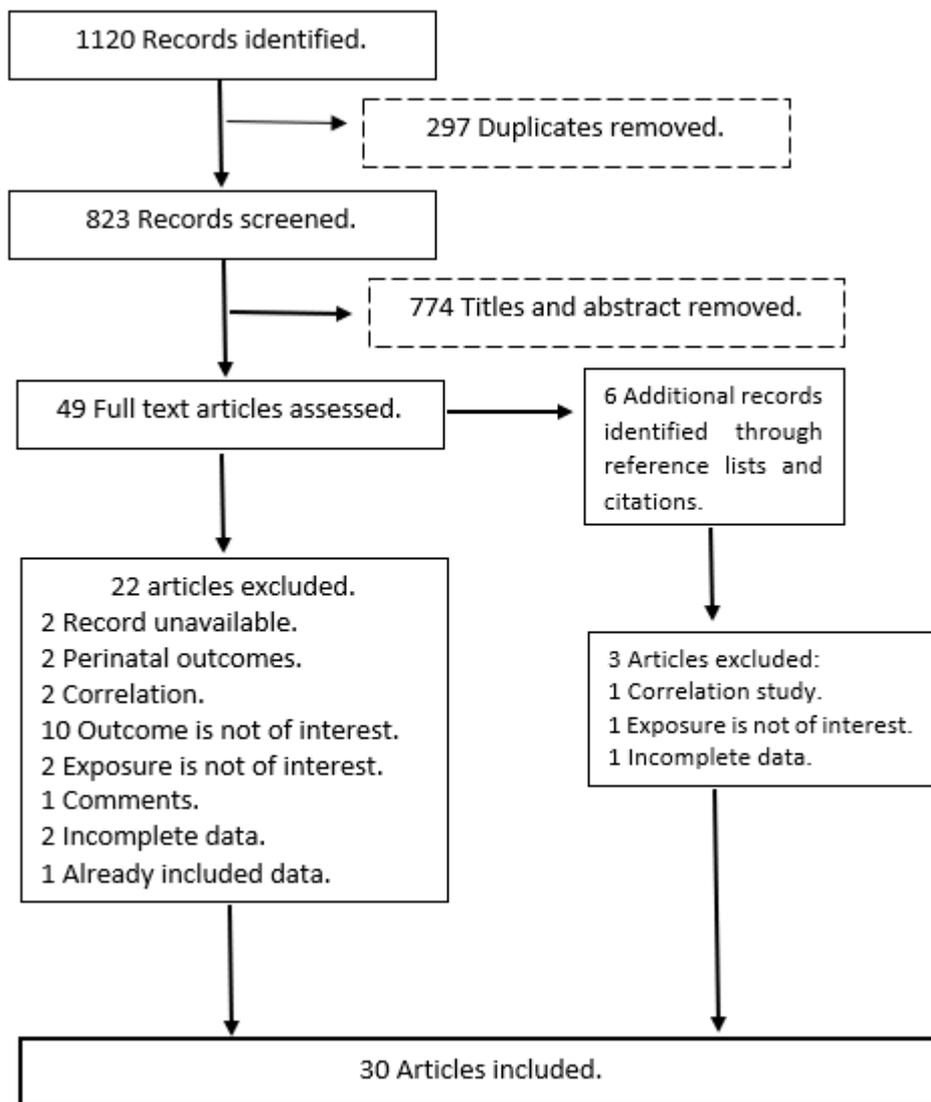
## References

1. Patel N, Pasupathy D, Poston L. Determining the consequences of maternal obesity for offspring health. *Exp Physiol*. 2015;100(12):1421–8.
2. Galliano D, Bellver J. Female obesity: Short- and long-term consequences on the offspring. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(7):626–31.
3. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VWV, Eriksson JG, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(1):53–64.
4. Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, Schoenaker DAJM, Hutchinson J, Cade JE, et al. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *Lancet* [Internet]. 2018;391(10132):1830–41. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30311-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30311-8)
5. Cerf ME. High fat programming of beta cell compensation, exhaustion, death and dysfunction. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(2):71–8.
6. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, et al. Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354.
7. Lawlor DA. The society for social medicine John Pemberton Lecture 2011. Developmental overnutrition-an old hypothesis with new importance. *Int J Epidemiol*. 2013;42(1):7–29.
8. Bond TA, Karhunen V, Wielscher M, Auvinen J, Männikkö M, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. Exploring the role of genetic confounding in the association between maternal and offspring body mass index: evidence from three birth cohorts. *Int J Epidemiol*. 2019;(April):1–11.
9. Shrier I, Platt RW. Reducing bias through directed acyclic graphs. 2008;15:1–15.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Grp P. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement (Reprinted from *Annals of Internal Medicine*). *Phys Ther*. 2009;89(9):873–80.
11. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177–88.
12. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br Med J*. 1997;315(7109):629–34.
13. Daraki V, Georgiou V, Papavasiliou S, Chalkiadaki G, Karahaliou M, Koinaki S, et al. Metabolic profile in early pregnancy is associated with offspring adiposity at 4 years of age: The Rhea pregnancy cohort Crete, Greece. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(5):1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0126327>
14. Kaseva N, Väärasmäki M, Sundvall J, Matinolli HM, Sipola M, Tikanmäki M, et al. Gestational Diabetes but Not Prepregnancy Overweight Predicts for Cardiometabolic Markers in Offspring

- Twenty Years Later. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2785–95.
15. Das SK, McIntyre HD, Al Mamun A. Early life predictors of development of blood pressure from childhood to adulthood: Evidence from a 30-year longitudinal birth cohort study. *Atherosclerosis* [Internet]. 2020;311(September):91–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.001>
  16. Hochner H, Friedlander Y, Calderon-Margalit R, Meiner V, Sagy Y, Avgil-Tsadok M, et al. Associations of Maternal Prepregnancy Body Mass Index and Gestational Weight Gain With Adult Offspring Cardiometabolic Risk Factors. *Circulation.* 2012;125(11):1381–9.
  17. Gademan MGJ, Van Eijsden M, Roseboom TJ, Van Der Post JAM, Stronks K, Vrijkotte TGM. Maternal prepregnancy body mass index and their children’s blood pressure and resting cardiac autonomic balance at age 5 to 6 years. *Hypertension.* 2013;62(3):641–7.
  18. Harville EW, Apolzan JW, Bazzano LA. Maternal pre-pregnancy cardiovascular risk factors and offspring and grandoffspring health: Bogalusa daughters. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(1).
  19. Dior UP, Karavani G, Bursztyn M, Paltiel O, Calderon-Margalit R, Friedlander Y, et al. Birth Weight and Maternal Body Size as Determinants of Blood Pressure at Age 17: Results from the Jerusalem Perinatal Study Cohort. *Matern Child Health J* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10995-020-03096-x>
  20. Daraki V, Georgiou V, Papavasiliou S, Chalkiadaki G, Karahaliou M, Koinaki S, et al. Metabolic profile in early pregnancy is associated with offspring adiposity at 4 years of age: The Rhea pregnancy cohort Crete, Greece. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(5):1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0126327>
  21. Adane AA, Tooth LR, Mishra GD. The role of offspring’s birthweight on the association between pre-pregnancy obesity and offspring’s childhood anthropometrics: A mediation analysis. *J Dev Orig Health Dis.* 2018;1–8.
  22. Josey MJ, McCullough LE, Hoyo C, Williams-Devane C. Overall gestational weight gain mediates the relationship between maternal and child obesity. *BMC Public Health.* 2019;19(1):1–9.
  23. Morgen CS, Ängquist L, Baker JL, Andersen AMN, Michaelsen KF, Sørensen TIA. Prenatal risk factors influencing childhood BMI and overweight independent of birth weight and infancy BMI: A path analysis within the Danish National Birth Cohort. *Int J Obes.* 2018;42(4):594–602.
  24. Jacota M, Forhan A, Saldanha-Gomes C, Charles MA, Heude B. Maternal weight prior and during pregnancy and offspring’s BMI and adiposity at 5–6 years in the EDEN mother–child cohort. *Pediatr Obes.* 2017;12(4):320–9.
  25. Jharap V V., Santos S, Steegers EAP, Jaddoe VWV, Gaillard R. Associations of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy with subcutaneous fat mass in infancy. *Early Hum*

- Dev [Internet]. 2017;108:23–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.03.006>
26. Zalbazar N, Najman J, McIntyre HD, Mamun A. Parental pre-pregnancy BMI influences on offspring BMI and waist circumference at 21 years. *Aust N Z J Public Health*. 2016;40(6):572–8.
  27. 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.
  28. Gademan MGJ, Vermeulen M, Oostvogels AJJM, Roseboom TJ, Visscher TLS, Van Eijsden M, et al. Maternal prepregnancy BMI and lipid profile during early pregnancy are independently associated with offspring's body composition at age 5-6 Years: The ABCD study. *PLoS One*. 2014;9(4):1–8.
  29. Dias MS, Matijasevich A, Barros AJD, Menezes AMB, Schneider BC, Hartwig FP, et al. Influence of maternal pre-pregnancy nutritional status on offspring anthropometric measurements and body composition in three Brazilian Birth Cohorts. *Public Health Nutr*. 2020;20(1).
  30. Sun J, Mei H, Xie S, Wu L, Wang Y, Mei W, et al. The interactive effect of pre-pregnancy overweight and obesity and hypertensive disorders of pregnancy on the weight status in infancy. *Sci Rep [Internet]*. 2019;9(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-52140-6>
  31. Kaseva N, Vääräsmäki M, Matinlinna HM, Sipola-Leppänen M, Tikanmäki M, Heinonen K, et al. Pre-pregnancy overweight or obesity and gestational diabetes as predictors of body composition in offspring twenty years later: Evidence from two birth cohort studies. *Int J Obes*. 2018;42(4):872–9.
  32. Voerman E, Santos S, Golab BP, Amiano P, Ballester F, Barros H, et al. Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight and obesity across childhood: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2019;16(2):1–22.
  33. Santos S, Monnereau C, Felix JF, Duijts L, Gaillard R, Jaddoe VWV. Maternal body mass index, gestational weight gain, and childhood abdominal, pericardial, and liver fat assessed by magnetic resonance imaging. *Int J Obes [Internet]*. 2019;43(3):581–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41366-018-0186-y>
  34. Castillo H, Santos IS, Matijasevich A. Relationship between maternal pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain and childhood fatness at 6-7 years by air displacement plethysmography. *Matern Child Nutr*. 2015;11(4):606–17.
  35. Chaparro MP, Koupil I, Byberg L. Maternal pre-pregnancy BMI and offspring body composition in young adulthood: the modifying role of offspring sex and birth order. *Public Health Nutr*. 2017;20(17):3084–9.
  36. Eshriqui I, Valente AMM, Folchetti LD, Almeida-Pititto B de, Ferreira SRG. Pre-pregnancy body

- mass index is associated with offspring body composition in adulthood before adiposity-related disorders: a retrospective cohort. *Public Health Nutr.* 2020;1–17.
37. Ohlendorf JM, Robinson K, Garnier-Villarreal M. The impact of maternal BMI, gestational weight gain, and breastfeeding on early childhood weight: Analysis of a statewide WIC dataset. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2019;118(May 2018):210–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2018.11.001>
  38. Bider-Canfield Z, Martinez MP, Wang X, Yu W, Bautista MP, Brookey J, et al. Maternal obesity, gestational diabetes, breastfeeding and childhood overweight at age 2 years. *Pediatr Obes.* 2017;12(2):171–8.
  39. Dhana K, Zong G, Yuan C, Schernhammer E, Zhang C, Wang X, et al. Lifestyle of women before pregnancy and the risk of offspring obesity during childhood through early adulthood. *Int J Obes* [Internet]. 2018;42(7):1275–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41366-018-0052-y>
  40. Jääskeläinen A, Pussinen J, Nuutinen O, Schwab U, Pirkola J, Kolehmainen M, et al. Intergenerational transmission of overweight among Finnish adolescents and their parents: A 16-year follow-up study. *Int J Obes.* 2011;35(10):1289–94.
  41. Stuebe AM, Forman MR, Michels KB. Maternal-recalled gestational weight gain, pre-pregnancy body mass index, and obesity in the daughter. *Int J Obes* [Internet]. 2009;33(7):743–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2009.101>
  42. Hu Z, Tyllavsky FA, Han JC, et al. Maternal metabolic factors during pregnancy predict early childhood growth trajectories and obesity risk: the CANDLE Study. *Int J Obes (Lond).* 2019;43(10):1914-1922. doi:10.1038/s41366-019-0326-z
  43. Yu Z, Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X. Pre-Pregnancy Body Mass Index in Relation to Infant Birth Weight and Offspring Overweight/Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2013;8(4).
  44. Rath SR, Marsh JA, Newnham JP, Zhu K, Atkinson HC, Mountain J, et al. Parental pre-pregnancy BMI is a dominant early-life risk factor influencing BMI of offspring in adulthood. *Obes Sci Pract.* 2016;2(1):48–57.



**Figure 1.** Flow chart of the studies selection.

**Table 1.** Characteristics of the studies included on Systolic and Diastolic blood pressure meta-analyses by maternal pre-pregnancy body mass index operationalization.

Subgroup analysis	Systolic Blood Pressure (mmHg)		Diastolic Blood Pressure (mmHg)	
	Number of estimates with BMI in categories (n=3)	Number of estimates with BMI in Kg/m <sup>2</sup> (n=4)	Number of estimates with BMI in categories (n=3)	Number of estimates with BMI in Kg/m <sup>2</sup> (n=4)
Follow-up rate				
≤ 40 %	2	0	2	0
> 40 %	1	4	1	4
Study size				
< 1000	2	1	2	1
1000 – 1999	1	3	1	3
Age group (years)				
1 - 9	1	1	1	1
10 – 19	-	1	0	1
≥ 20	2	2	2	2
Categorization of BMI				
BMI <25 Kg/m <sup>2</sup> vs BMI ≥ 25 Kg/m <sup>2</sup>	3	-	3	-
Overweight vs Normal Weight	-	-	-	-
Obese vs Normal Weight	-	-	-	-
Control for confounding by socioeconomic status				
Yes	2	3	2	2
No	1	1	1	1
Control for mediator				
Yes	2	4	2	4
No	1	0	1	0
<b>Pooled mean difference (95% confidence interval)</b>	<b>-0.45 (-2.42; 1.52)</b>	<b>0.24 (0.11; 0.37)</b>	<b>0.32 (-0.45; 1.10)</b>	<b>0.16 (0.07; 0.24)</b>

**Table 2.** Maternal pre-pregnancy body mass index in categories and offspring body mass index and Overweight or obesity risk: random-effects meta-analyses by subgroup

Subgroup analysis	Body Mass Index in Kg/m <sup>2</sup>			Overweight or obesity risk		
	Number of estimates	Pooled mean difference (95% CI)	I-squared (%)	Number of estimates	Pooled Relative Risk (95% CI)	I-squared (%)
Follow-up rate *						
< 50 %	2	1.54 (0.73; 2.34)	0.00	0	-	-
50 - 70 %	2	0.65 (0.52; 0.78)	0.00	3	4.14 (3.36; 4.92)	0.00
> 70%	2	0.48 (-0.19; 1.16)	97.20	3	2.44 (2.00; 2.87)	72.80
Study size						
< 1000	2	1.54 (0.73; 2.34)	0.00	0	-	-
1000 – 1999	0	-	-	1	2.24 (1.50; 2.98)	-
≥ 2000	7	0.59 (0.42; 0.76)	98.80	8	3.15(2.69; 3.62)	92.30
Age group (years)						
1 - 9	2	0.25 (0.06; 0.45)	88.60	3	2.34 (2.19; 2.50)	0.00
10 – 19	3	0.79 (0.55; 1.02)	97.50	6	3.58 (3.03; 4.13)	82.20
≥ 20	4	0.70 (0.50; 0.90)	35.40	0	-	-
Categorization of BMI						
BMI <25 Kg/m <sup>2</sup> vs BMI ≥ 25 Kg/m <sup>2</sup>	3	0.95 (-0.18; 2.09)	82.40	1	2.79 (2.45; 3.13)	-
Obese vs Normal Weight	6	0.66 (0.48; 0.85)	98.90	8	3.11 (2.60; 3.63)	92.50
Control for SES						
Yes	9	0.63 (0.46; 0.80)	98.40	9	3.05 (2.61; 3.49)	91.50
No	-	-	-	0	-	.
Control for mediator						
Yes	3	0.95 (-0.18; 2.09)	82.40	3	2.44 (2.00; 2.87)	72.80
No	6	0.66 (0.48; 0.85)	98.90	6	3.51 (2.89; 4.14)	92.10
<b>TOTAL</b>	<b>9</b>	<b>0.63 (0.46; 0.80)</b>	<b>-</b>	<b>9</b>	<b>3.05 (2.61; 3.49)</b>	<b>-</b>

\* Three estimates have no follow-up rate

**Table 3.** Maternal pre-pregnancy body mass index in Kg/m<sup>2</sup> and offspring body mass index and Overweight or obesity risk: random-effects meta-analyses by subgroup.

Subgroup analysis	Body Mass Index in Kg/m <sup>2</sup>			Overweight or obesity risk		
	Number of estimates	Pooled mean difference (95% CI)	I-squared (%)	Number of estimates	Pooled Relative Risk (95% CI)	I-squared (%)
Follow-up rate						
< 50 %	6	0.28 (0.17; 0.39)	98.10	3	1.54 (1.11; 1.97)	96.30
50 - 70 %	2	0.38 (-0.36; 1.13)	93.00	0	-	.
> 70%	3	0.35 (0.17; 0.53)	91.50	1	1.23 (1.16; 1.30)	-
Study size						
< 1000	3	0.30 (0.11; 0.48)	83.50	1	1.15 (1.10; 1.20)	-
1000 – 1999	4	0.33 (0.13; 0.54)	95.40	4	1.37 (1.11; 1.63)	97.50
≥ 2000	4	0.27 (0.08; 0.46)	99.80	0	-	-
Age group (years)						
1 - 9	7	0.18 (0.01; 0.25)	95.30	2	1.09 (0.99; 1.20)	94.00
10 – 19	2	0.33 (0.24; 0.43)	80.60	2	1.41 (1.05; 1.77)	96.30
≥ 20	2	0.42 (0.32; 0.52)	64.70	1	2.36 (1.56; 3.16)	-
Control for SES						
Yes	11	0.30 (0.19; 0.40)	99.3	4	1.38 (1.17; 1.59)	94.40
No	-	-	-	1	1.05 (1.04; 1.05)	.
Control for mediator						
Yes	7	0.29 (0.19; 0.39)	97.90	5	1.28 (1.13; 1.44)	97.00
No	4	0.35 (0.13; 0.57)	93.80	0	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>0.30 (0.20; 0.40)</b>	<b>-</b>	<b>5</b>	<b>1.28 (1.13; 1.44)</b>	<b>-</b>

**Table 4.** Characteristics of the studies included on Waist circumference, Fat mass index and Fat percentage meta-analyses by maternal pre-pregnancy body mass index operationalization.

Subgroup analysis	Waist circumference (cm)	Fat Mass Index (Kg/m <sup>2</sup> )	Fat percentage (%)	
	Number of estimates with BMI in categories (n=6)	Number of estimates with BMI in categories (n=5)	Number of estimates with BMI in categories (n=3)	Number of estimates with BMI in Kg/m <sup>2</sup> (n=4)
Follow-up rate				
≤ 40 %	2	0	2	3
> 40 %	4	4	0	1
Study size				
< 1000	3	1	3	0
1000 – 1999	3	4	0	4
Age group (years)				
1 - 9	1	0	0	2
10 – 19	1	2	0	0
≥ 20	4	3	3	2
Categorization of BMI				
BMI <25 Kg/m <sup>2</sup> vs BMI ≥ 25 Kg/m <sup>2</sup>	3	1	3	-
Overweight vs Normal Weight	0	0	0	-
Obese vs Normal Weight	3	4	0	-
Control for confounding by socioeconomic status				
Yes	6	5	3	4
No	0	0	0	0
Control for mediator				
Yes	2	1	2	3
No	4	4	1	1
<b>Pooled mean difference (95% confidence interval)</b>	4.84 (2.42; 7.26)	2.14 (1.30; 2.99)	1.91 (-0.57; 4.38)	0.22 (0.10; 0.34)

**Supplementary table 1.** Characteristics of studies included in meta-analyses.

Author; Country; Year	Sample size	Follow-up rate (%)	Study design	Age at measurements (Years)	Maternal pre-pregnancy BMI operationalization	Control for SES	Control for mediator	Outcomes
Castillo; Brazil; 2015	3156	74.60	Prospective cohort	6-7	BMI in Kg/m <sup>2</sup>	Yes	No	Fat mass, fat free mass, fat mass index, fat-free mass index and body fat percentage
Bider-Canfield; United States; 2016	15710	91.70	Retrospective cohort	2	BMI in categories	Yes	Yes	Overweight/obesity risk
Chaparro; Switzerland; 2017	336	27.90	Prospective cohort	20.2 (± 15.3; 24.6).	BMI in Kg/m <sup>2</sup>	Yes	Yes	Body fat percentage and body lean mass percentage
Daraki; Greece; 2015	618	45.30	Prospective cohort	4	BMI in categories	Yes	Yes	Overweight/obesity risk, waist circumference, total cholesterol, LDL, HDL, systolic and diastolic blood pressure.
Adane; Australia; 2019	1618	18.10	Prospective cohort	3 - 12	BMI in Kg/m <sup>2</sup>	Yes	No	BMI
Dias; Brazil; 2020	3551 (1982) 3562 (1993) 3467 (2004)	60.00(1982) 67.80(1993) 81.90(2004)	Prospective cohort	30; 22 and 11	BMI in categories	Yes	No	BMI, waist circumference, fat mass index and lean mass index

Author; Country; Year	Sample size	Follow-up rate (%)	Study design	Age at measurements (Years)	Maternal pre-pregnancy BMI operationalization	Control for SES	Control for mediator	Outcomes
Das; Australia; 2020	1780	24.6	Prospective cohort	30	BMI in categories	No	Yes	Systolic and diastolic blood pressure
Dior; Israel; 2020	11729	69.00	Prospective cohort	17	BMI in categories	Yes	Yes	Systolic and diastolic blood pressure
Josey; United States; 2019	766	29.50	Prospective cohort	4	BMI in Kg/m <sup>2</sup>	Yes	Yes	BMI
Ohlendorf; United States; 2019	27016	-	Retrospective cohort	2	BMI in Kg/m <sup>2</sup>	No	Yes	Obesity risk
Santos; Netherlands; 2018	2354	41.30	Prospective cohort	10	BMI in categories	Yes	Yes	BMI and fat mass index

Author; Country; Year	Sample size	Follow-up rate (%)	Study design	Age at measurements (Years)	Maternal pre-pregnancy BMI operationalization	Control for SES	Control for mediator	Outcomes
Sun; China; 2019	3270	81.00	Prospective cohort	1	BMI in categories	Yes	Yes	BMI
Hu; United States; 2019	1425	97.90	Prospective cohort	4	BMI in categories	Yes	Yes	Obesity risk
Fleten; Norway; 2012	29216	68.80	Prospective cohort	3	BMI in Kg/m <sup>2</sup>	Yes	Yes	BMI
Hochner; Israel; 2012	1220	87.10	Prospective cohort	32	BMI in Kg/m <sup>2</sup>	Yes	Yes	BMI, waist circumference, systolic and diastolic blood pressure, glucose, LDL, HDL and triglycerides
Morgen; Denmark; 2017	31327	41.00	Prospective cohort	7 e 11	BMI in Kg/m <sup>2</sup>	Yes	Yes	BMI and Overweight/obesity risk
Dhana; United States; 2018	5701	52.20	Prospective cohort	9 - 14	BMI in categories	Yes	No	BMI

Author; Country; Year	Sample size	Follow-up rate (%)	Study design	Age at measurements (Years)	Maternal pre-pregnancy BMI operationalization	Control for SES	Control for mediator	Outcomes
Voerman; Europe; North America; and Australia; 2019	162126	-	An individual participant data meta-analysis of 37 cohorts	2 - 18	BMI in categories	Yes	No	BMI and overweight/obesity risk
Gademan; Netherlands; 2014	1727	39.30	Prospective cohort	5	BMI in Kg/m <sup>2</sup>	Yes	Yes	Fat percentage, BMI and overweight/obesity risk
Gademan; Netherlands; 2013	3074	70.00	Prospective cohort	5	BMI in Kg/m <sup>2</sup>	Yes	Yes	Systolic and diastolic blood pressure
Harville; United States; 2019	200	73.00	Prospective cohort	27	BMI in Kg/m <sup>2</sup>	No	Yes	Systolic and diastolic blood pressure; HDL, LDL, total cholesterol, triglycerides and glucose
Jaaskelainen; Finland; 2011	4788	50.50	Prospective cohort	16	BMI in categories	Yes	No	Overweight/obesity risk
Jacota; France; 2017	1069	58.40	Prospective cohort	5 - 6	BMI in Kg/m <sup>2</sup>	Yes	Yes	BMI

Author; Country; Year	Sample size	Follow-up rate (%)	Study design	Age at measurements (Years)	Maternal pre-pregnancy BMI operationalization	Control for SES	Control for mediator	Outcomes
Jharap; Netherlands; 2017	845	70.10	Prospective cohort	2	BMI in Kg/m <sup>2</sup>	Yes	Yes	BMI
Kaseva; Finland; 2018	Total (891) ESTER (479) AYLS (412)	42.40 (ESTER) 36.30 (AYLS)	Prospective cohort	24	BMI in categories	Yes	Yes	BMI, waist circumference, lean body mass, fat mass and fat mass percentage
Kaseva; Finland; 2019	Total (906) ESTER (494) AYLS (412)	42.50 (ESTER) 36.30 (AYLS)	Prospective cohort	24	BMI in categories	Yes	Yes	Glucose, total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, systolic and diastolic blood pressure
Koupil; Sweden; 2008	6535	80.60	Prospective cohort	18	BMI in Kg/m <sup>2</sup>	Yes	No	BMI and overweight/obesity risk
Stuebe; United States; 2009	26506	74.00	Prospective cohort	18	BMI in categories	Yes	Yes	Overweight/obesity risk
Zalbahar; Australia; 2016	2220	30.90	Prospective cohort	21	BMI in Kg/m <sup>2</sup>	Yes	Yes	BMI, overweight/obesity risk and waist circumference
Eshriqui; Brazil; 2020	150	-	Retrospective cohort	21 - 45	BMI in categories	Yes	Yes	Fat mass percentage and fat mass index

## **Artigo 2.**

*Influence of maternal pre-pregnancy nutritional status on offspring anthropometric measurements and body composition in three Brazilian Birth Cohorts*

Publicado na Revista *Public Health Nutrition*

Normas: <https://www.cambridge.org/core/journals/public-health-nutrition/information/instructions-contributors>

# **Influence of maternal pre-pregnancy nutritional status on offspring anthropometric measurements and body composition in three Brazilian Birth Cohorts**

## **Maternal weight and offspring anthropometry**

Mariane da Silva Dias<sup>1</sup> ( [marianedias.md@gmail.com](mailto:marianedias.md@gmail.com) )

Alicia Matijasevich<sup>2</sup> ( [amatija@yahoo.com](mailto:amatija@yahoo.com) )

Aluísio J D Barros<sup>1</sup> ( [abarros.epi@gmail.com](mailto:abarros.epi@gmail.com) )

Ana Maria Baptista Menezes<sup>1</sup> ( [anamene.epi@gmail.com](mailto:anamene.epi@gmail.com) )

Bruna Celestino Schneider<sup>1</sup> ( [brucelsch@yahoo.com.br](mailto:brucelsch@yahoo.com.br) )

Fernando Pires Hartwig<sup>1,3</sup> ( [fernandophartwig@gmail.com](mailto:fernandophartwig@gmail.com) )

Fernando Celso Lopes Fernandes de Barros<sup>1</sup> ( [fcbarros.epi@gmail.com](mailto:fcbarros.epi@gmail.com) )

Fernando César Wehrmeister<sup>1</sup> ( [fcwehrmeister@gmail.com](mailto:fcwehrmeister@gmail.com) )

Helen Gonçalves<sup>1</sup> ( [hdgs.epi@gmail.com](mailto:hdgs.epi@gmail.com) )

Iná S. Santos<sup>1,4</sup> ( [inasantos.epi@gmail.com](mailto:inasantos.epi@gmail.com) )

Maria Cecília F Assunção<sup>1</sup> ( [cecilia.epi@gmail.com](mailto:cecilia.epi@gmail.com) )

Bernardo Lessa Horta<sup>1</sup> ( [blhorta@gmail.com](mailto:blhorta@gmail.com) )

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

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>3</sup> Medical Research Council Integrative Epidemiology Unit, University of Bristol, Bristol, UK.

<sup>4</sup> Postgraduate Program in Pediatrics and Child Health, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

### **Corresponding author:**

Mariane da Silva Dias ( [marianedias.md@gmail.com](mailto:marianedias.md@gmail.com) )

ORCID: 0000-0003-4995-4748

Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Marechal Deodoro, 1160 3° floor, Pelotas 96020-220, Brazil.

### **Acknowledgments:**

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001. This article is based on data from the

three Pelotas Birth Cohorts studies (1982, 1993 and 2004) conducted by Postgraduate Program in Epidemiology at Federal University of Pelotas with the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO).

**Financial Support:**

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001. This article is based on data from the three Pelotas Birth Cohorts studies (1982, 1993 and 2004) conducted by Postgraduate Program in Epidemiology at Federal University of Pelotas with the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO). From 2004 to 2013, the Wellcome Trust supported the 1982 and 1993 birth cohort studies and for the 2004 birth cohort study from 2009 to 2013. The International Development Research Center, World Health Organization, Overseas Development Administration, European Union, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), the Brazilian National Research Council (CNPq), and the Brazilian Ministry of Health supported previous phases of these studies. The European Union, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), the Brazilian National Research Council (CNPq), and the Brazilian Ministry of Health and Children's Pastorate supported previous phases of the study. AM, AJDB, ANBM, FCB, FCW, HG, ISS, MCFA and BH are supported by the CNPq. MSD received a scholarship for a PhD's degree from the Coordination of Improvement of Higher Level Personnel (CAPES).

**Contributors:**

MSD and BLH participated in all stages from conception, written part, data analysis, discussion of results. AM, AJDB, ANBM, BCS, FPH, FCB, FCW, HG, ISS and MCFA revised the final version.

**Conflict of Interest Statement:**

The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethical Standards Disclosure:**

This study was carried out according to guidelines established in the Declaration of Helsinki and all procedures involving human subjects were approved by Research Ethics Committee of the College of Medicine, Federal University of Pelotas.

## Abstract

### **Objective:**

We aimed at evaluating the association of maternal pre-pregnancy nutritional status with offspring anthropometry and body composition. We also evaluated whether these associations were modified by gender, diet and physical activity and mediated by birthweight.

### **Design:**

Birth cohort study.

### **Setting:**

Waist circumference was measured with an inextensible tape, fat and lean mass were measured using Dual-energy X-ray Absorptiometry. Multiple linear regression was used to adjust for possible confounders, and allele score of body mass index. We carried out mediation analysis using G-formula.

### **Participants:**

In 1982, 1993 and 2004, all maternity hospitals in Pelotas (South Brazil) were visited daily and all livebirths whose families lived in the urban area of the city were evaluated. These subjects have been followed-up at different ages.

### **Results:**

Offspring of obese mothers had on average higher body mass index, waist circumference, and fat mass index than those of normal weight mothers, and these differences were higher among daughters. The magnitudes of the association were similar in the cohorts, except for height, where the association pattern was not clear. In the 1982 cohort, further adjustment for a body mass index allele score had no material influence on the magnitude of the associations. Mediation analyses showed that birthweight captured part of this association.

### **Conclusions:**

Our findings suggest that maternal pre-pregnancy nutritional status is positively associated with offspring body mass index and adiposity in offspring. And this association is higher among daughters whose mother were overweight or obese and, birthweight explain part of this association.

**Keywords:** Maternal pre-pregnancy nutritional status; offspring anthropometric measurements; offspring body composition; mediation analysis

## Introduction

Maternal pre-pregnancy overweight and obesity have clear short-term effects, being associated with higher risk of pre-eclampsia, gestational diabetes, premature birth, caesarean section and large-for-gestational-age offspring<sup>(1)</sup>. In the long-term, it has been reported that offspring of overweight mothers have a higher risk of abdominal obesity, higher body mass index (BMI), fat mass percentage, and lower lean mass<sup>(2-4)</sup>. Furthermore, offspring of overweight mothers also present a worse metabolic cardiovascular risk profile<sup>(3,5)</sup>.

Paternal pre-gestational BMI has been used as a negative control, and similar associations of parental pre-pregnancy body mass index with offspring body composition and metabolic profile have been reported<sup>(6-8)</sup>. Suggesting that these associations could be due to familial and environmental characteristics, such as diet, physical activity and genetic factors, or unmeasured confounders. Moreover, Bond et al<sup>(9)</sup> observed that offspring genotype explains 43% of the covariance between maternal pre-pregnancy BMI and offspring BMI.

With respect to control for confounding, most of the studies have adjusted the estimates to post-conception variables, such as gestational weight gain, birthweight, and offspring behavioral variables (eating habits and physical activity). These variables should not be considered as confounders, but mediators. By controlling for a possible mediator, a causal pathway is blocked and the magnitude of the association of maternal nutritional status with offspring body composition is underestimated. Indeed, studies that adjusted for possible mediators reported weaker association than the ones that did not control. Furthermore, in the presence of common causes between the mediator and offspring body composition that were not included in the analysis, such adjustment introduces collider bias, which magnitude and direction cannot be estimated<sup>(10)</sup>. Therefore, only variables that are possible confounders of the associations should be adjusted for. To evaluate the possible pathways in the association of maternal anthropometry with offspring anthropometric measurements and body composition, direct and indirect effects should be estimated using appropriate statistical methods that adjust for confounders of the mediator – outcome association and take into consideration a possible interaction between exposure and the mediator<sup>(11)</sup>.

Therefore, studies that assess the mediators or effect modifiers of this association are needed. Diet and physical activity would be possible mediators, because they are associated with anthropometric measures and body composition, as well as these health behaviors are generally shared with the family<sup>(12)</sup>. Another variable to be considered as a possible mediator

is birthweight, as it is determined by maternal weight during pregnancy and is a predictor of the individual's weight in other stages of life<sup>(13)</sup>.

It is also important to evaluate if gender modify the long-term consequence of maternal body mass index in the pregnancy. Women, in general, have higher body fat averages, and some studies have observed that daughters of obese mothers have worse body composition<sup>(14)</sup>.

This study was aimed at evaluating the association of maternal pre-pregnancy nutritional status with offspring anthropometric measurements and body composition in adolescence and early adulthood. We also assessed if these associations were modified by gender, diet, and physical activity, and mediated by offspring birthweight, using data from three Brazilian Birth Cohorts.

## **Methods**

### **Study design and participants**

In 1982, 1993 and 2004, all maternity hospitals in Pelotas, a southern Brazilian city, were daily visited and all births identified. Those live births whose family lived in the urban area of Pelotas were examined, and their mothers interviewed (1982 n= 5914, 1993 n= 5249 e 2004 n= 4231). These subjects have been followed-up for several times at different ages. Further details on the cohorts methodology have been previously published<sup>(15-17)</sup>.

In the present study, we used data from the last follow-up of each cohort, which were carried out at 30, 22 and 11 years of age for the 1982, 1993 and 2004 cohorts, respectively. Subjects were invited to visit the research clinic, where they were interviewed and examined.

### **Maternal pre-pregnancy BMI**

In the three cohorts, information on maternal pre-pregnancy weight was extracted from prenatal card or when absent by self-report, pre-gestational maternal weight was defined as weight before becoming pregnant. With respect to maternal height, in 1982 and 1993 the mothers were measured by the hospital staff and the data was retrieved from the hospital records, whereas in 2004 maternal height was measured at home in the three-month visit. In all cohorts, height was evaluated using locally made portable stadiometers with a precision of 1 mm. As suggested by the World Health Organization (WHO), those mothers whose body mass index was  $<18.5 \text{ kg/m}^2$  were considered as underweight, normal weight by a BMI between 18.5 and  $24.9 \text{ kg/m}^2$ , overweight was defined by a BMI  $\geq 25.0$  and  $\leq 29.9 \text{ kg/m}^2$  and a BMI  $\geq 30.0 \text{ kg/m}^2$  defined the presence of obesity. For linear regression we used the exposure maternal pre-pregnancy body mass index category, in mediation analyses we used maternal pre-pregnancy

body mass index on continuous form, because G-formula provide a total effect, natural direct and natural indirect effects and, no provide these estimates for each exposures category.

### **Offspring anthropometric measurements and body composition**

Concerning the assessment of offspring body composition, weight was measured to the nearest 0.1 kg using a scale coupled to the BodPod (COSMED, Chicago, USA) with a maximum of 150 Kg, and height with a portable stadiometer (SECA 240; SECA, Birmingham, UK), BMI was calculated dividing the weight by the squared height ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) and we used BMI-z-score, that was standardized for the sample, calculating BMI minus the mean, divided by the standard deviation. Waist circumference was measured twice with an inextensible tape with an accuracy of 0.1 cm (CESCORF) and the average of these measures was used. Fat and lean mass were measured using Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) (Lunar Prodigy; GE Healthcare®), and these measures were divided by squared height to estimate the fat and lean mass index in  $\text{kg}/\text{m}^2$ .

### **Confounders and mediators**

In the multivariable analysis, maternal schooling in years (0-4, 5-8, 9-11,  $\geq 12$ ), family income at birth in tercile, maternal age (<20, 20-25, 26-30, >30), parity (1, 2,  $\geq 3$ ) and maternal smoking during pregnancy (No/Yes) were considered as possible confounders. These variables were evaluated in the perinatal studies. In the 1982 cohort, we also adjusted the analysis for a BMI allele score. The score was developed based on a genome-wide association study through the GIANT consortium, which identified 97 independent single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with BMI at the genomic level of statistical significance ( $p < 5.0 \times 10^{-8}$ ) in 322,154 individuals of European ancestry<sup>(18)</sup>. Each SNP was multiplied by its per allele coefficient from a linear regression of BMI on the given SNP reported by GIANT, subsequently a score was generated by the sum of these products for all 97 SNPs for a given individual from the 1982 cohort.

Birthweight, a possible mediator, was collected in the perinatal study, liveborn were weighed soon after delivery by the hospital staff, using pediatric scales that were weekly calibrated by the research team and information on birthweight was retrieved from maternity records. Physical activity and diet were considered as possible effect modifier. Physical activity and diet were collected at age 11 (2004 cohort), 22 (1993 cohort) and 30 (1982 cohort). Physical activity was measured using accelerometers, GENEActiv accelerometer (ActivInsights, Kimbolton, UK) for the 1982 cohort, and ActiGraph, wGT3X-BT, wGT3X and ActiSlee models (USA) for the 1993 and 2004 cohort. Subjects worn the accelerometers for seven

consecutive days and in the present study we only considered the time spent in moderated and vigorous physical activity.

Offspring diet was assessed using a food frequency questionnaire and was classified using different diet indexes, such as health eating index<sup>(19)</sup>, total kilocalories of diet, kilocalories and grams of ultra-processed foods and block score<sup>(20)</sup>. The Block score was the one that best explained the offspring diet. This score evaluates the intake of foods high in fiber and fat, assigning points for each frequency of consumption, and then a score for fiber and fat content of the diet was estimated<sup>(20)</sup>. Score varied according to the consumption of foods rich in fiber or fat, and not according to the higher or lower content of these components in foods<sup>(20)</sup>, in the present study we used Block Score as a continuous variable.

### **Statistical analysis**

Analyses were carried out using Stata, version 14.0, descriptive statistics such as means with standard deviations (s.d.) and percentages with 95% confidence interval (95%CI) were used to summarize continuous and categorical variables, respectively. Analysis of variance (ANOVA) was used to compare the means of the outcomes according to maternal pre-pregnancy body mass index category, and multiple linear regression to adjust for possible confounders, and the analyzes were stratified by gender, diet and physical activity. Mediation analysis was carried out using G-formula to decompose the total effect into natural direct and natural indirect effects of maternal pre-pregnancy body mass index on offspring anthropometric measurements and body composition. Standard errors for mediation analyses were calculated using bootstrapping with 10000 simulations. Separate models were fitted for each offspring outcome (BMI z-score, waist circumference, fat mass index and lean mass index) and mediator (birthweight). All models were adjusted for base confounders (family income at birth, maternal schooling, maternal age, parity, and maternal smoking during pregnancy), and post-confounders (offspring schooling and family income at last visit).

In order to assess the impact of maternal diabetes or hypertension on the magnitude of the association of maternal pre-pregnancy body mass index with offspring anthropometry, we carried out sensitivity analyses, excluding those subjects whose mother had diabetes or hypertension in the gestation (1982 N= 203, 1993 N= 614 and 2004 N= 900).

### **Results**

The present study included 3551, 3562 and 3467 participants of the 1982, 1993 and 2004 cohorts, respectively. Table 1 shows the distribution of the studied individuals according

to baseline characteristics and offspring body composition. The proportion of mothers with four or less years of schooling decreased from 33.3% in 1982 to 14.8% in 2004. The prevalence of maternal smoking during pregnancy decreased from 35.6% in 1982 to 28.6% in 2004, whereas the proportion of preterm birth increased from 6.2% to 13.3% in the same period. The prevalence of maternal pre-pregnancy obesity increased from 4.3% in 1982 to 6.2% in 2004.

Table 2 shows that offspring mean body mass index, waist circumference and fat mass index increased according to maternal pre-pregnancy body mass index category. Table 3, 4 and 5 shows that adjustment for confounding slightly changed the magnitude of the associations, and the associations were similar across the cohorts, irrespective of the age at anthropometric assessment. In relation to offspring of normal weight mothers, body mass index z-score was higher among those subjects whose mother was obese before pregnancy, with a difference ranging from 0.65 to 0.83 z-score. For waist circumference the difference ranged from 6.57 to 7.46 cm, and for fat mass index from 4.72 to 6.84. In the analysis stratified by gender, the magnitude of the associations was higher among female offspring, but even among males the associations were statistically significant. Table 3 shows that adjustment for allele score of body mass index had no material effect on the magnitude of the associations.

Concerning the mediation analysis, Table 6 shows that birthweight captured part of the effect of maternal pre-pregnancy body mass index on offspring waist circumference in the 1993 cohort (0.72 (95%CI: 0.17; 1.27), and lean mass index in 2004 cohort (-0.69 (95%CI: -1.26; -0.12), approximately 20% for waist circumference and 16% for lean mass index. Concerning height, we observed that birthweight captured the entire effect of maternal pre-pregnancy body mass index. Showing that birthweight has an influence on the height of children and that the maternal pre-pregnancy body mass index is a possible positive confounding factor of this association, because the Natural Direct Effect was negative for the 1982 cohort (-0.61 (95%CI: -1.32; 0.11) and 1993 cohort (-0.89 (95%CI: -1.55; -0.24).

Birthweight did not explain part of the association with the other outcomes. However, it is possible to observe that for offspring body mass index the pattern of measures of effect was similar between the cohorts, and birthweight decreased the potential to explain this association, according to the offspring age increases. In relation to fat mass index in the 1982 cohort it was possible observe that the natural direct effect (3.98 (95%CI: 3.06; 4.91) was greater than the total effect (3.43 (95%CI: 2.52; 4.35), indicating that birthweight would be acting as a negative confounding factor, underestimating the effect of maternal pre-pregnancy body mass index on offspring fat mass index. However, this pattern of association was not evident in the other

cohorts, which may indicate that this association was due to random variation, the same is observed for lean mass index in the 1993 cohort.

We also stratified the analysis by physical activity and diet. With regard to physical activity, it is possible to observe a reduction in the magnitude of association as the physical activity increases, suggesting that physical activity may attenuate the association of maternal pre-pregnancy obesity with offspring anthropometric measurements and body composition, however these associations were not statistically significant (Supplementary table 1). On the other hand, for diet, we did not observe any clear pattern (Supplementary table 2).

The interaction analysis with the continuous variables (physical activity, diet and maternal pre-pregnancy body mass index) showed that diet and physical activity moderated the association between maternal pre-pregnancy body mass index and offspring body mass index in the 1993 and 2004 birth cohort. For offspring waist circumference, diet moderated this association only in the 1993 cohort. For fat mass index, lean mass index and height only physical activity moderated the associations in the 1993 cohort (Supplementary table 3).

We carried out a sensitivity analysis comparing the results for the overall sample and that excluding those subjects whose mothers presented diabetes or hypertension during pregnancy. The magnitudes of associations were similar. However, we chose to keep the analyzes only with mothers without previous morbidities, to maintain consistency with other studies that excluded those offspring whose mothers had previous morbidities (Supplementary table 1).

## **Discussion**

In the present study, maternal pre-gestational body mass index category was positively associated with offspring body mass index, waist circumference, fat mass index and negatively with lean mass index. In spite of the difference in the age at assessment of the outcomes, the magnitude of the associations were similar among the cohorts, suggesting that pre-gestational maternal weight has a negative influence on offspring body composition that last until adulthood. Our results suggest that birthweight explains only a small portion of this association.

Most of the studies on this subject have reported similar associations<sup>(7,8,29–33,21–28)</sup>. But, as previously mentioned, some of these studies included possible mediators in the multivariable analysis, which blocked a causal pathway and underestimated the magnitude of the associations. Because we did not adjust for mediators in the regression models, the present study was able to

estimate the total effect of maternal pre-pregnancy body mass index category on offspring anthropometry and body composition.

The magnitude of the associations were modified by gender, a strong association was observed among daughters of obese mothers. It has been reported that women, in general, have higher levels of obesity compared to men. In addition to hormonal differences, this association is also possibly due to social causes such as gender inequality<sup>(14)</sup>.

With regard to possible mechanisms for the association of maternal pre-pregnancy body mass index category with offspring anthropometric measurements and body composition, it has been suggested that this association could be due to intrauterine programming, offspring DNA methylation, shared genetic or confounding by familial lifestyle<sup>(3,6,34)</sup>.

In the present study, mediation analysis showed that birthweight captured a small part of the association. Based on studies that observed similar associations for maternal and paternal body mass index category, we expected that offspring lifestyle such as physical activity and diet would capture part of the associations<sup>(6-8)</sup>. Despite using different methods to measure diet, these variables failed to capture the association of maternal anthropometry with offspring body composition. Regarding the interaction analysis, it was only possible to observe moderation using the continuous variables. Diet was able to moderate the association only for offspring body mass index. On the other hand, physical activity moderated the associations for offspring body mass index, fat mass index, lean mass index, and height. However, the results were not consistent among the cohorts.

These results may have been affected by measurement error, which tends to attenuate the indirect effect measures or interaction. Diet and physical activity are complex phenomena that are difficult to measure because they have several cultural and behavioral factors involved that we cannot satisfactorily establish. Leading to a higher probability of measurement error, which leads to an attenuation of the direct effect and for this reason we believe that it was not possible to observe part of the association captured by these variables, or that these variables moderated these associations.

Adane et al. evaluated the relationship between maternal pre-pregnancy body mass index and offspring anthropometric measurements in childhood, and birthweight did not capture part this association<sup>(35)</sup>. Such heterogeneity in the results may be due to accuracy of the information on birthweight. This study gathered the data on birthweight retrospectively, with a long recall period, which may have introduced an misclassification error and underestimated the associations<sup>(35)</sup>.

Concerning shared genetic factors, adjustment for a BMI allele score had no impact on the magnitude of the associations. The allele score, based on the findings of a large GWAS, was strongly associated with offspring BMI in our cohort, thus suggesting that it captures at least some of the genetic component, but not all, given that BMI is a complex trait likely influenced by many genetic and environmental factors. Therefore, in the presence of genetic confounding, adjusting for the allele score would be expected to only attenuate, but not eliminate, the association. Because adjusting for the score did not attenuate (not even slightly) the association, shared genetic factors should not be considered as the main explanation for the long-term effect of maternal anthropometry in the pregnancy.

Concerning the study strengths, the association of maternal pre-pregnancy body mass index category with offspring anthropometric measurements and body composition was evaluated using information from three Birth Cohorts, carried out in a southern Brazilian city. The results were largely consistent among the cohorts, which provides strong support against the possibility that our findings were due to chance. Moreover, confounders were assessed with a short recall time, minimizing measurement error, and reducing the probability of residual confounding. With respect to the outcomes, body composition was assessed using Dual-energy X-ray Absorptiometry, which is a method with high accuracy, decreasing the probability of measurement error and, therefore, of information bias<sup>(36)</sup>. However, it should be noted that the body composition measures generated by DXA for people with obesity have greater variability, thus generating a lower accuracy compared to individuals with lower BMI values. But we believe that this fact does not bias the measures of association of the study since the measures generated by DXA are in agreement with the other anthropometric measures of the study<sup>(37)</sup>.

As a limitation, we can point out that information on maternal pre-pregnancy body mass index category was based on self-reported data for height and pre-pregnancy maternal weight. However, a validation study carried out with data from Brazilian National Health Survey found a high agreement between self-reported and measured weight, height and body mass index values<sup>(38)</sup>. Furthermore, information on maternal pre-pregnancy body mass index category was collected just after delivery, reducing the likelihood of recall bias. Therefore, there is little risk of differential measurement error. Because this error was independent of offspring anthropometry and body composition, such error introduced a non-differential misclassification, that attenuates (rather than exaggerating) the associations. Therefore, the observed associations, are not due to measurement error of maternal body mass index.

In conclusion, our results suggest that maternal pre-pregnancy body mass index category is strongly associated with offspring anthropometric measurements and body composition at 11, 22 and 30 years old. Offspring whose mothers were overweight or obese had a higher body mass index, waist circumference and fat mass index than those of normal weight mothers, and the magnitude of the associations were greater among the daughters. Thus, reinforcing the need for greater nutritional attention to the offspring of overweight and obese mothers. Prevalence of maternal overweight during pregnancy has sharply increased<sup>(39)</sup>, and reinforces the importance of implementing interventions aimed at reducing the BMI.

## References

1. Patel N, Pasupathy D, Poston L. Determining the consequences of maternal obesity for offspring health. *Exp Physiol*. 2015;100(12):1421–8.
2. Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, et al. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *Lancet* [Internet]. 2018;391(10132):1830–41. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30311-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30311-8)
3. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(1):53–64.
4. Galliano D, Bellver J. Female obesity: Short- and long-term consequences on the offspring. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(7):626–31.
5. Gaillard R. Maternal obesity during pregnancy and cardiovascular development and disease in the offspring. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(11):1141–52.
6. Santos Ferreira DL, Williams DM, Kangas AJ, et al. Association of pre-pregnancy body mass index with offspring metabolic profile: Analyses of 3 European prospective birth cohorts. *PLoS Med* [Internet]. 2017;14(8):1–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002376>
7. Stamnes Kjøpp UM, Dahl-Jørgensen K, Stigum H, et al. The associations between maternal pre-pregnancy body mass index or gestational weight change during pregnancy and body mass index of the child at 3 years of age. *Int J Obes*. 2012;36(10):1325–31.
8. Rath SR, Marsh JA, Newnham JP, Zhu K, et al. Parental pre-pregnancy BMI is a dominant early-life risk factor influencing BMI of offspring in adulthood. *Obes Sci Pract*. 2016;2(1):48–57.
9. Bond TA, Karhunen V, Wielscher M, et al. Exploring the role of genetic confounding in the association between maternal and offspring body mass index: evidence from three birth cohorts. *Int J Epidemiol*. 2019;(April):1–11.
10. Shrier I, Platt RW. Reducing bias through directed acyclic graphs. 2008;15:1–15.
11. Discacciati A, Bellavia A, Lee JJ, et al. Med4way : a Stata command to investigate mediating and interactive mechanisms using the four-way effect decomposition. 2018;1–6.
12. Poston L, Harthoorn LF, Van Der Beek EM. Obesity in pregnancy: Implications for the mother and lifelong health of the child. A consensus statement. *Pediatr Res*. 2011;69(2):175–80.

13. Schellong K, Schulz S, Harder T, et al. Birth Weight and Long-Term Overweight Risk: Systematic Review and a Meta-Analysis Including 643,902 Persons from 66 Studies and 26 Countries Globally. *PLoS One*. 2012;7(10).
14. Garawi F, Devries K, Thorogood N, et al. Global differences between women and men in the prevalence of obesity: Is there an association with gender inequality? *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2014;68(10):1101–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2014.86>
15. Horta BL, Gigante DP, Gonçalves H, et al. Cohort Profile Update: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2015;44(2):441-441e.
16. Gonçalves H, Wehrmeister FC, Assunção MCF, et al. Cohort profile update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. *Int J Epidemiol*. 2018;47(5):1389-1390E.
17. Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, et al. Cohort profile: The 2004 pelotas (BRAZIL) birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2011;40(6):1461–8.
18. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518(7538):197–206.
19. Previdelli ÁN, De Andrade SC, Pires MM, et al. Índice de Qualidade da Dieta Revisado para população Brasileira. *Rev Saude Publica*. 2011;45(4):794–8.
20. Block G, Gillespie C, Rosenbaum EH, et al. A Rapid Food Screener to Assess Fat and Fruit and Vegetable Intake. 2000;18(4):284–8.
21. Stuebe AM, Forman MR, Michels KB. Maternal-recalled gestational weight gain, pre-pregnancy body mass index, and obesity in the daughter. *Int J Obes* [Internet]. 2009;33(7):743–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2009.101>
22. Hochner H, Friedlander Y, Calderon-Margalit R, et al. Associations of Maternal Prepregnancy Body Mass Index and Gestational Weight Gain With Adult Offspring Cardiometabolic Risk Factors. *Circulation*. 2012;125(11):1381–9.
23. Li N, Liu E, Guo J, et al. Maternal Prepregnancy Body Mass Index and Gestational Weight Gain on Offspring Overweight in Early Infancy. *PLoS One*. 2013;8(10):1–9.
24. Gademan MGJ, Vermeulen M, Oostvogels AJJM, et al. Maternal prepregnancy BMI and lipid profile during early pregnancy are independently associated with offspring's body composition at age 5-6 Years: The ABCD study. *PLoS One*. 2014;9(4):1–8.
25. Wander PL, Hochner H, Sitlani CM, et al. Maternal genetic variation accounts in part for the associations of maternal size during pregnancy with offspring cardiometabolic

- risk in adulthood. *PLoS One*. 2014;9(3):1–7.
26. Daraki V, Georgiou V, Papavasiliou S, et al. Metabolic profile in early pregnancy is associated with offspring adiposity at 4 years of age: The Rhea pregnancy cohort Crete, Greece. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(5):1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0126327>
  27. Tan HC, Roberts J, Catov J, et al. Mother’s pre-pregnancy BMI is an important determinant of adverse cardiometabolic risk in childhood. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(6):419–26.
  28. Jacota M, Forhan A, Saldanha-Gomes C, et al. Maternal weight prior and during pregnancy and offspring’s BMI and adiposity at 5–6 years in the EDEN mother–child cohort. *Pediatr Obes*. 2017;12(4):320–9.
  29. Jharap V V., Santos S, Steegers EAP, et al. Associations of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy with subcutaneous fat mass in infancy. *Early Hum Dev* [Internet]. 2017;108:23–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.03.006>
  30. Kaseva N, Väärasmäki M, Matinolli HM, et al. Pre-pregnancy overweight or obesity and gestational diabetes as predictors of body composition in offspring twenty years later: Evidence from two birth cohort studies. *Int J Obes*. 2018;42(4):872–9.
  31. Castillo H, Santos IS, Matijasevich A. Relationship between maternal pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain and childhood fatness at 6-7 years by air displacement plethysmography. *Matern Child Nutr*. 2015;11(4):606–17.
  32. Lin X, Aris IM, Tint MT, et al. Ethnic differences in effects of maternal pre-pregnancy and pregnancy adiposity on offspring size and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3641–50.
  33. Chaparro MP, Koupil I, Byberg L. Maternal pre-pregnancy BMI and offspring body composition in young adulthood: the modifying role of offspring sex and birth order. *Public Health Nutr*. 2017;20(17):3084–9.
  34. Sharp GC, Lawlor DA, Richmond RC, et al. Maternal pre-pregnancy BMI and gestational weight gain, offspring DNA methylation and later offspring adiposity: Findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Int J Epidemiol*. 2015;44(4):1288–304.
  35. Adane AA, Tooth LR, Mishra GD. The role of offspring’s birthweight on the association between pre-pregnancy obesity and offspring’s childhood anthropometrics: A mediation

- analysis. *J Dev Orig Health Dis.* 2018;1–8.
36. Toombs RJ, Ducher G, Shepherd JA, et al. The impact of recent technological advances on the trueness and precision of DXA to assess body composition. *Obesity.* 2012;20(1):30–9.
  37. Laskey MA. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Nutrition.* 1996;12(1):45–51.
  38. Moreira NF, Moreira CC, Sichieri R, et al. Self-reported weight and height are valid measures to determine weight status : results from the Brazilian National Health Survey ( PNS 2013 ) *Peso e altura autorreferidos são medidas válidas para determinar o estado nutricional : resultados da Pesquisa N.* 2018;34(5):1–13.
  39. Horta BL, Barros FC, Lima NP, et al. Maternal anthropometry: Trends and inequalities in four population-based birth cohorts in Pelotas, Brazil, 1982-2015. *Int J Epidemiol.* 2019;48:126–36.

**Table 1.** Characteristics of the studied population of three Pelotas birth cohort studies.

	<b>1982 Cohort</b>	<b>1993 Cohort</b>	<b>2004 Cohort</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
<b>Maternal pre-pregnancy body mass index category</b>			
Underweight	388 (7.8)	412 (9.8)	181 (8.3)
Normal weight	3486 (70.3)	2992 (70.8)	1470 (67.5)
Overweight	875 (17.6)	669 (15.8)	391 (18.0)
Obese	212 (4.3)	151 (3.6)	136 (6.2)
<b>Socioeconomic variables at birth</b>			
<b>Maternal schooling in years</b>			
0 – 4	1959 (33.3)	1185 (27.3)	464 (14.8)
5 – 8	2444 (41.4)	2000 (46.1)	1269 (40.6)
9 – 11	652 (11.1)	787 (18.1)	1053 (33.7)
≥ 12	834 (14.2)	370 (8.5)	340 (10.9)
<b>Maternal age in years</b>			
< 20	912 (15.5)	788 (18.1)	619 (19.6)
20 – 25	2193 (37.2)	1470 (33.8)	1051 (33.4)
26 – 30	1485 (25.2)	1080 (24.9)	686 (21.7)
>30	1305 (22.1)	1008 (23.2)	799 (25.3)
<b>Maternal variables</b>			
<b>Parity</b>			
1	2318 (39.3)	1561 (35.9)	1254 (39.8)
2	1653 (28.1)	1234 (28.4)	849 (26.9)
≥ 3	1923 (32.6)	1552 (35.7)	1052 (33.3)
<b>Maternal smoking during pregnancy</b>			
No	3797 (64.4)	2864 (65.9)	2253 (71.4)
Yes	2099 (35.6)	1483 (34.1)	903 (28.6)
<b>Birth conditions</b>			
<b>Gestational age</b>			
< 37 weeks	291 (6.2)	426 (11.0)	420 (13.3)
≥ 37 weeks	4367 (93.8)	3446 (89.0)	2727 (86.7)
<b>Birth weight (g)</b>			
< 2500	570 (9.7)	425 (9.8)	287 (9.1)
2500 - <3000	1517 (25.8)	1156 (26.8)	811 (25.7)
3000 - <3500	2190 (37.1)	1694 (39.0)	1264 (40.1)
≥ 3500	1614 (27.4)	1059 (24.4)	793 (25.1)
<b>Offspring anthropometry and body composition</b>			
Mean age at body composition assessment (years)	30.2 (0.3) *	22,6 (0.3) *	10.9 (0.3) *
Mean body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26.8 (5.5) *	25.1 (5.2) *	19.6 (4.2) *
Mean waist circumference (cm)	84.8 (12.6) *	85.7 (11.9) *	66.2 (9.5) *
Fat mass index (%)	31.8 (11.5) *	29.8 (12.6) *	27.6 (10.9) *
Lean mass index (%)	64.4 (10.6) *	65.8 (11.7) *	69.0 (10.4) *
Height (cm)	167.7 (9.2) *	167.5 (9.5) *	145.4 (7.4) *

\*Mean and standard deviation

**Table 2.** Anthropometric measurements and body composition according to maternal pre-pregnancy body mass index category, in three Pelotas birth cohort studies.

	1982 Cohort at 30 years				1993 Cohort at 22 years				2004 Cohort at 11 years			
	Maternal pre-pregnancy body mass index category				Maternal pre-pregnancy body mass index category				Maternal pre-pregnancy body mass index category			
	Underweight	Normal weight	Overweight	Obese	Underweight	Normal weight	Overweight	Obese	Underweight	Normal weight	Overweight	Obese
<b>Body mass index (Kg/m<sup>2</sup>)</b>												
N	217	2119	552	143	282	2015	484	94	133	1211	336	116
Mean (95%CI)	24.8 (24.2 ; 25.5)	26.4 (26.1 ; 26.6)	28.2 (27.7 ; 28.7)	29.7 (28.6 ; 30.9)	22.8 (22.3 ; 23.3)	24.9 (24.7 ; 25.1)	27.0 (26.4 ; 27.5)	28.0 (26.8 ; 29.2)	17.5 (16.9 ; 18.1)	19.4 (19.1 ; 19.6)	20.6 (20.2 ; 21.1)	22.6 (21.6 ; 23.7)
<b>Waist circumference (cm)</b>												
N	218	2127	554	143	282	2015	487	95	133	1225	338	119
Mean (95%CI)	80.9 (79.4 ; 82.3)	83.9 (83.4 ; 84.4)	87.7 (86.6 ; 88.8)	90.8 (88.4 ; 93.2)	81.3 (80.1 ; 82.5)	85.3 (84.8 ; 85.8)	89.6 (88.4 ; 90.7)	91.1 (88.7 ; 93.5)	61.4 (60.0 ; 62.7)	65.8 (65.3 ; 66.3)	68.6 (67.6 ; 69.7)	72.0 (69.9 ; 74.2)
<b>Fat mass index (%)</b>												
N	213	2053	518	131	271	1884	452	88	133	1212	366	114
Mean (95%CI)	29.2 (27.6 ; 30.8)	31.2 (30.8 ; 31.8)	34.1 (33.3 ; 35.1)	35.3 (33.3 ; 37.2)	25.2 (23.8 ; 26.7)	29.7 (29.2 ; 30.3)	32.6 (31.4 ; 33.7)	35.5 (32.7 ; 38.2)	22.2 (20.6 ; 23.9)	27.3 (26.7 ; 27.9)	30.7 (29.6 ; 31.9)	33.3 (31.4 ; 35.9)
<b>Lean mass index (%)</b>												
N	213	2053	518	131	271	1879	451	88	133	1220	337	117
Mean (95%CI)	66.8 (65.3 ; 68.3)	64.8 (64.4 ; 65.3)	63.3 (61.4 ; 63.2)	61.3 (59.5 ; 63.1)	70.0 (68.7 ; 71.4)	65.9 (65.4 ; 66.4)	63.3 (62.3 ; 64.3)	60.6 (58.0 ; 63.2)	74.1 (72.5 ; 75.7)	69.3 (68.8 ; 69.9)	66.0 (64.9 ; 67.1)	63.6 (61.8 ; 65.3)
<b>Height (cm)</b>												
N	233	2154	558	146	283	2033	488	96	133	1214	336	116
Mean (95%CI)	167.8 (166.6;168.9)	167.9 (1.67.5;168.3)	167.9 (167.1;168.7)	167.6 (166.1;169.2)	167.9 (166.8;169.0)	167.5 (167.1;167.8)	167.5 (166.7;168.4)	167.1 (165.2;169.1)	143.7 (142.5;145.0)	145.4 (145.0;145.9)	146.9 (146.1;147.7)	146.3 (145.0;147.7)

**Table 3.** Crude and adjusted analyses of association of maternal pre-pregnancy body mass index category with offspring body composition and anthropometric measurements by gender, in 1982 Pelotas birth cohort study.

	1982 Cohort at 30 years				1982 Cohort at 30 years – Male				1982 Cohort at 30 years - Female			
	Maternal pre-pregnancy body mass index category				Maternal pre-pregnancy body mass index category				Maternal pre-pregnancy body mass index category			
	Underweight	Normal weight	Overweight	Obese	Underweight	Normal weight	Overweight	Obese	Underweight	Normal weight	Overweight	Obese
	$\beta$ (95%CI)		$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)		$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)		$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)
<b>Body mass index (z score)</b>												
Crude	-0.28 (-0.41; -0.14)	Ref. (0)	0.33 (0.24; 0.42)	0.61 (0.44; 0.77)	-0.35 (-0.52; -0.18)	Ref. (0)	0.38 (0.26; 0.49)	0.32 (0.10; 0.53)	-0.20 (-0.41; -0.01)	Ref. (0)	0.30 (0.16; 0.43)	0.88 (0.63; 1.12)
Adjusted*	-0.32 (-0.45; -0.17)	Ref. (0)	0.36 (0.27; 0.46)	0.65 (0.48; 0.81)	-0.38 (-0.55; -0.21)	Ref. (0)	0.42 (0.30; 0.54)	0.39 (0.17; 0.61)	-0.29 (-0.50; -0.08)	Ref. (0)	0.33 (0.19; 0.47)	0.93 (0.68; 1.18)
Adjusted**	-0.30 (-0.46; -0.15)	Ref. (0)	0.39 (0.28; 0.49)	0.69 (0.50; 0.88)	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Waist circumference (cm)</b>												
Crude	-3.08 (-4.79; -1.36)	Ref. (0)	3.79 (2.64; 4.94)	6.90 (4.81; 8.99)	-4.06 (-6.27; -1.85)	Ref. (0)	4.62 (3.08; 6.15)	4.24 (1.43; 7.05)	-2.40 (-4.72; -0.08)	Ref. (0)	3.32 (1.82; 4.83)	9.76 (7.06; 12.46)
Adjusted*	-3.54 (-5.27; -1.82)	Ref. (0)	4.21 (3.0; 5.39)	7.46 (5.33; 9.58)	-4.51 (-6.70; -2.32)	Ref. (0)	5.02 (3.46; 6.58)	4.98 (2.14; 7.81)	-3.42 (-5.76; -1.08)	Ref. (0)	3.59 (2.05; 5.14)	10.15 (7.41; 12.89)
Adjusted**	-3.56 (-5.55; -1.58)	Ref. (0)	4.40 (3.08; 5.72)	7.44 (5.04; 9.83)	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Fat mass index (%)</b>												
Crude	-2.10 (-3.70; -0.51)	Ref. (0)	2.78 (1.69; 3.87)	3.95 (1.96; 5.95)	-2.32 (-4.02; -0.63)	Ref. (0)	2.53 (1.30; 3.75)	2.85 (0.61; 5.09)	-1.00 (-2.71; 0.72)	Ref. (0)	2.00 (0.89; 3.11)	4.03 (1.99; 6.06)
Adjusted*	-2.44 (-4.04; -0.84)	Ref. (0)	3.23 (2.11; 4.34)	4.71 (2.68; 6.74)	-2.64 (-4.30; -0.97)	Ref. (0)	2.74 (1.51; 3.97)	3.38 (1.13; 5.62)	-1.52 (-3.25; 0.22)	Ref. (0)	2.46 (1.32; 3.60)	4.75 (2.69; 6.82)
Adjusted**	-2.03 (-3.87; -0.20)	Ref. (0)	3.27 (2.03; 4.51)	4.81 (2.53; 7.10)	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Lean mass index (%)</b>												
Crude	1.96 (0.49; 3.42)	Ref. (0)	-2.55 (-3.55; -1.55)	-3.54 (-5.37; -1.70)	2.19 (0.64; 3.75)	Ref. (0)	-2.29 (-3.41; -1.16)	-2.59 (-4.65; -0.52)	0.90 (-0.71; 2.50)	Ref. (0)	-1.87 (-2.91; -0.83)	-3.56 (-5.46; -1.66)
Adjusted*	2.26 (0.80; 3.74)	Ref. (0)	-2.98 (-4.01; -1.95)	-4.26 (-6.13; -2.39)	2.49 (0.96; 4.03)	Ref. (0)	-2.51 (-3.64; -1.37)	-3.10 (-5.17; -1.04)	1.36 (-0.26; 2.98)	Ref. (0)	-2.31 (-3.38; -1.24)	-4.25 (-6.19; -2.32)
Adjusted**	1.87 (0.18; 3.56)	Ref. (0)	-3.01 (-4.16; 3.56)	-4.34 (-6.44; -1.87)	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Height (cm)</b>												
Crude	-0.12 (-1.39; 1.15)	Ref. (0)	0.04 (-0.82; 0.90)	-0.27 (-1.82; 1.27)	-0.48 (-1.81; 0.84)	Ref. (0)	0.36 (-0.56; 1.29)	0.42 (-1.27; 2.10)	-0.20 (-1.41; 1.02)	Ref. (0)	0.22 (-0.58; 1.01)	-0.19 (-1.60; 1.23)
Adjusted*	-0.00 (-1.27; 1.26)	Ref. (0)	0.03 (-0.84; 0.90)	-0.04 (-1.60; 1.52)	-0.69 (-1.96; 0.59)	Ref. (0)	0.24 (-0.67; 1.15)	0.70 (-0.94; 2.35)	0.13 (-1.07; 1.33)	Ref. (0)	0.39 (-0.41; 1.19)	0.13 (-1.28; 1.55)
Adjusted**	-0.96 (-2.47; 0.54)	Ref. (0)	0.03 (-0.98; 1.04)	0.80 (-1.10; 2.71)	-	-	-	-	-	-	-	-

\*Adjusted: family income at birth, maternal schooling, maternal age, parity and maternal smoking during pregnancy.

\*\* Adjusted for confounders and allelic score of body mass index.

**Table 4.** Crude and adjusted analyses of association of maternal pre-pregnancy body mass index category with offspring body composition and anthropometric measurements by gender, in 1993 Pelotas birth cohort study.

	1993 Cohort at 22 years				1993 Cohort at 22 years – Male				1993 Cohort at 22 years – Female			
	Maternal pre-pregnancy body mass index category				Maternal pre-pregnancy body mass index category				Maternal pre-pregnancy body mass index category			
	Underweight	Normal weight	Overweight	Obese	Underweight	Normal weight	Overweight	Obese	Underweight	Normal weight	Overweight	Obese
	$\beta$ (95%CI)		$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)		$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)
<b>Body mass index (z score)</b>												
Crude	-0.40 (0.52 ; -0.28)	Ref. (0)	0.39 (0.29 ; 0.49)	0.59 (0.39 ; 0.79)	-0.39 (-0.54 ; -0.25)	Ref. (0)	0.35 (0.23 ; 0.48)	0.39 (0.11 ; 0.68)	-0.40 (-0.59 ; -0.21)	Ref. (0)	0.42 (0.28 ; 0.56)	0.70 (0.43 ; 0.98)
Adjusted*	-0.46 (-0.58 ; -0.33)	Ref. (0)	0.45 (0.35 ; 0.55)	0.65 (0.45 ; 0.85)	-0.43 (-0.58 ; -0.28)	Ref. (0)	0.40 (0.27 ; 0.52)	0.48 (0.20 ; 0.77)	-0.50 (-0.69 ; -0.31)	Ref. (0)	0.44 (0.29 ; 0.58)	0.76 (0.48 ; 1.04)
<b>Waist circumference (cm)</b>												
Crude	-3.99 (-5.45 ; -2.54)	Ref. (0)	4.26 (3.10 ; 5.42)	5.85 (3.44 ; 5.42)	-4.13 (-6.10 ; -2.16)	Ref. (0)	4.42 (2.74 ; 6.11)	4.76 (0.98 ; 8.54)	-4.16 (-6.30 ; -2.01)	Ref. (0)	4.22 (2.64 ; 5.80)	6.86 (3.75 ; 9.97)
Adjusted*	-4.58 (-6.07 ; -3.09)	Ref. (0)	4.66 (3.48 ; 5.83)	6.57 (4.16 ; 9.00)	-4.18 (-6.18 ; -2.17)	Ref. (0)	4.80 (3.10 ; 6.50)	5.69 (1.92 ; 9.45)	-5.39 (-7.56 ; -3.23)	Ref. (0)	4.41 (2.82 ; 6.01)	7.37 (4.27 ; 10.47)
<b>Fat mass index (%)</b>												
Crude	-4.49 (-6.08 ; -2.91)	Ref. (0)	2.83 (1.55 ; 4.11)	5.72 (3.06 ; 8.38)	-3.00 (-4.74 ; -1.27)	Ref. (0)	3.01 (1.49 ; 4.54)	3.33 (-0.01 ; 6.67)	-3.32 (-4.90 ; -1.74)	Ref. (0)	2.04 (0.87 ; 3.21)	5.55 (3.20 ; 7.90)
Adjusted*	-4.66 (-6.28 ; -3.04)	Ref. (0)	2.96 (1.66 ; 4.27)	5.97 (3.29 ; 8.64)	-2.92 (-4.67 ; -1.17)	Ref. (0)	3.44 (1.91 ; 4.97)	4.21 (0.91 ; 7.51)	-3.83 (-5.44 ; -2.22)	Ref. (0)	2.18 (0.99 ; 3.37)	5.84 (3.47 ; 8.20)
<b>Lean mass index (%)</b>												
Crude	4.14 (2.67 ; 5.61)	Ref. (0)	-2.60 (-3.79 ; -1.42)	-5.31 (-7.78 ; -2.84)	2.75 (1.17 ; 4.34)	Ref. (0)	-2.74 (-4.14 ; -1.35)	-2.92 (-5.97 ; 0.14)	3.06 (1.57 ; 4.56)	Ref. (0)	-1.91 (1.57 ; 4.56)	-5.27 (-7.50 ; -3.05)
Adjusted*	4.29 (2.78 ; 5.79)	Ref. (0)	-2.73 (-3.94 ; -1.52)	-5.54 (-8.03 ; -3.06)	2.66 (1.06 ; 4.27)	Ref. (0)	-3.16 (-4.55 ; -1.76)	-3.74 (-6.76 ; -0.72)	3.59 (2.01 ; 5.05)	Ref. (0)	-2.06 (-3.19 ; -0.93)	-5.55 (-7.79 ; -3.32)
<b>Height (cm)</b>												
Crude	0.46 (-0.73 ; 1.64)	Ref. (0)	0.07 (-0.87 ; 1.01)	-0.36 (-2.30 ; 1.58)	-0.35 (-1.55 ; 0.86)	Ref. (0)	1.11 (0.08 ; 2.15)	1.42 (-0.90 ; 3.75)	-0.52 (-1.70 ; 0.65)	Ref. (0)	-0.31 (-1.18 ; 0.55)	0.39 (-1.30 ; 2.08)
Adjusted*	0.96 (-0.23 ; 2.16)	Ref. (0)	0.25 (-0.69 ; 1.20)	-0.41 (2.35 ; 1.53)	0.40 (-0.80 ; 1.61)	Ref. (0)	0.96 (-0.07 ; 1.98)	1.27 (-1.00 ; 3.54)	-0.26 (-1.45 ; 0.94)	Ref. (0)	-0.12 (-1.00 ; 0.76)	0.08 (-1.62 ; 1.77)

\*Adjusted: family income at birth, maternal schooling, maternal age, parity and maternal smoking during pregnancy.

**Table 5.** Crude and adjusted analyses of association of maternal pre-pregnancy body mass index category with offspring body composition and anthropometric measurements by gender, in 2004 Pelotas birth cohort study.

	2004 Cohort at 11 years				2004 Cohort at 11 years - Male				2004 Cohort at 11 years – Female			
	Maternal pre-pregnancy body mass index category				Maternal pre-pregnancy body mass index category				Maternal pre-pregnancy body mass index category			
	Underweight	Normal weight	Overweight	Obese	Underweight	Normal weight	Overweight	Obese	Underweight	Normal weight	Overweight	Obese
	$\beta$ (95%CI)		$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)		$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)
<b>Body mass index (z score)</b>												
Crude	-0.43 (-0.60 ; -0.26)	Ref. (0)	0.29 (0.18 ; 0.41)	0.75 (0.57 ; 0.94)	-0.54 (-0.76; -0.31)	Ref. (0)	0.31 (0.16; 0.46)	0.62 (0.35; 0.89)	-0.31 (-0.57; -0.06)	Ref. (0)	0.28 (0.11; 0.46)	0.84 (0.59; 1.09)
Adjusted*	-0.44 (-0.61 ; -0.27)	Ref. (0)	0.33 (0.22 ; 0.45)	0.83 (0.64 ; 1.01)	-0.53 (-0.76; -0.31)	Ref. (0)	0.32 (0.16; 0.47)	0.63 (0.36; 0.90)	-0.35 (-0.61; -0.09)	Ref. (0)	0.33 (0.15; 0.52)	0.94 (0.69; 1.20)
<b>Waist circumference (cm)</b>												
Crude	-4.42 (-6.11 ; -2.74)	Ref. (0)	2.86 (1.72 ; 3.99)	6.25 (4.48 ; 8.02)	-5.72 (-8.06; -3.38)	Ref. (0)	2.80 (1.25; 4.36)	5.85 (3.10; 8.59)	-3.03 (-5.44; -0.62)	Ref. (0)	2.90 (1.26; 4.54)	6.90 (4.59; 9.22)
Adjusted*	-4.55 (-6.23 ; -2.87)	Ref. (0)	3.21 (2.07 ; 4.34)	6.95 (5.17 ; 8.72)	-5.68 (-8.00; -3.37)	Ref. (0)	2.82 (1.26; 4.37)	5.93 (3.21; 8.65)	-3.33 (-5.76; 0.89)	Ref. (0)	3.40 (1.72; 5.07)	7.82 (5.47; 10.18)
<b>Fat mass index (%)</b>												
Crude	-5.04 (-6.93 ; -3.14)	Ref. (0)	3.44 (2.17 ; 4.72)	6.00 (3.97 ; 8.03)	-6.47 (-9.21; -3.73)	Ref. (0)	4.21 (2.38; 6.05)	6.20 (2.88; 9.51)	-3.59 (-6.12; -1.07)	Ref. (0)	2.64 (0.92; 4.37)	5.12 (2.66; 7.57)
Adjusted*	-4.93 (-6.81 ; -3.05)	Ref. (0)	3.83 (2.56 ; 5.11)	6.84 (4.82 ; 8.87)	-6.16 (-8.85; -3.48)	Ref. (0)	4.11 (2.30; 5.92)	6.23 (2.98; 9.47)	-3.63 (-6.17; -1.09)	Ref. (0)	3.24 (1.48; 4.99)	6.22 (3.74; 8.71)
<b>Lean mass index (%)<sup>9</sup></b>												
Crude	4.76 (2.95 ; 6.57)	Ref. (0)	-3.36 (-4.58 ; -2.14)	-5.31 (-7.78; -2.84)	6.11 (3.49; 8.73)	Ref. (0)	-4.10 (-5.85; -2.35)	-6.12 (-9.19; -3.05)	3.41 (0.99; 5.83)	Ref. (0)	-2.58 (-4.23; -0.93)	-4.86 (-7.21; -2.50)
Adjusted*	4.68 (2.88 ; 6.48)	Ref. (0)	-3.74 (-4.95 ; -2.52)	-6.58 (-8.49; -4.67)	5.82 (3.26; 8.38)	Ref. (0)	-4.00 (-5.72; -2.28)	-6.16 (-9.16; -3.15)	3.47 (1.04; 5.91)	Ref. (0)	-3.17 (-4.85; -1.49)	-5.93 (-8.32; -3.55)
<b>Height (cm)</b>												
Crude	-1.70 (-3.02; -0.37)	Ref. (0)	1.43 (0.53; 2.33)	0.87 (-0.54; 2.29)	-2.92 (-2.92; -1.17)	Ref. (0)	1.04 (-0.14; 2.21)	0.22 (-1.91; 2.34)	-0.43 (-2.42; 1.56)	Ref. (0)	1.88 (0.52; 3.23)	1.06 (-0.85; 2.97)
Adjusted*	-1.39 (-2.71; -0.07)	Ref. (0)	1.48 (0.59; 2.38)	1.31 (-0.10; 2.72)	-2.63 (-4.35; -0.91)	Ref. (0)	0.92 (-0.23; 2.08)	0.20 (-1.87; 2.28)	-0.00 (-2.00; 2.00)	Ref. (0)	1.84 (0.46; 3.22)	1.54 (-0.40; 3.47)

\*Adjusted: family income at birth, maternal schooling, maternal age, parity and maternal smoking during pregnancy.

**Table 6.** Mediation analysis\* of association of maternal pre-pregnancy body mass index category with offspring body composition and anthropometric measurements, in three Pelotas birth cohort studies.

Outcome	1982 Cohort				1993 Cohort				2004 Cohort			
	Total Effect $\beta$ (95%CI)	Natural Direct Effect $\beta$ (95%CI)	Natural Indirect Effect $\beta$ (95%CI)	Mediated %	Total Effect $\beta$ (95%CI)	Natural Direct Effect $\beta$ (95%CI)	Natural Indirect Effect $\beta$ (95%CI)	Mediated %	Total Effect $\beta$ (95%CI)	Natural Direct Effect $\beta$ (95%CI)	Natural Indirect Effect $\beta$ (95%CI)	Mediated %
Body Mass Index (z-score)	0.33 (0.2; 0.41)	0.32 (0.24; 0.40)	0.01 (-0.04; 0.06)	3.0	0.39 (0.32; 0.46)	0.36 (0.28; 0.43)	0.03 (-0.01; 0.43)	7.7	0.41 (0.32; 0.49)	0.36 (0.28; 0.45)	0.04 (-0.01; 0.10)	9.8
Waist Circumference (cm)	3.98 (2.97; 4.98)	3.55 (2.54; 4.56)	0.43 (-0.21; 1.06)	10.8	3.64 (2.82; 4.47)	2.93 (2.10; 3.75)	0.72 (0.17; 1.27)	19.8	3.65 (2.87; 4.44)	3.34 (2.55; 4.12)	0.32 (-0.23; 0.86)	8.8
Fat Mass Index (%)	3.43 (2.52; 4.35)	3.98 (3.06; 4.91)	-0.55 (-1.11; 0.01)	-16.0	3.59 (2.70; 4.48)	3.17 (2.29; 4.06)	0.42 (-0.18; 1.02)	11.7	3.50 (2.86; 4.13)	3.43 (2.79; 4.08)	0.07 (-0.38; 0.51)	2.0
Lean Mass Index (%)	-2.36 (-3.21; -1.52)	-2.16 (-3.01; -1.30)	-0.21 (-0.74; 0.33)	8.9	-3.32 (-4.14; -2.50)	-3.39 (-4.21; -2.58)	0.07 (-0.47; 0.62)	-2.1	-4.24 (-5.03; -3.45)	-3.55 (-4.35; -2.76)	-0.69 (-1.26; -0.12)	16.3
Height (cm)	0.26 (-0.46; 0.99)	-0.61 (-1.32; 0.11)	0.87 (0.38; 1.36)	-	0.13 (-0.53; 0.79)	-0.89 (-1.55; -0.24)	1.02 (0.55; 1.50)	-	1.28 (0.71; 1.85)	1.01 (0.43; 1.58)	0.28 (-0.14; 0.69)	-

\* Birthweight (g) as a mediator

**SUPPLEMENTARY TABLES**

**Supplementary table 1.** Adjusted regression coefficients comparing offspring of obese vs normal weight mothers, including offspring of non diabetic or hypertensive mothers and including the overall sample.

	Cohort 1982		Cohort 1993		Cohort 2004	
	Offspring of mothers who did not present gestational diabetes or hypertension	Overall	Offspring of mothers who did not present gestational diabetes or hypertension	Overall	Offspring of mothers who did not present gestational diabetes or hypertension	Overall
Body mass index (z score)	0.65 (0.48 ; 0.81)	0.67 (0.50 ; 0.84)	0.65 (0.45 ; 0.85)	0.71 (0.55 ; 0.86)	0.83 (0.64 ; 1.01)	0.89 (0.76 ; 1.03)
Waist circumference (cm)	7.46 (5.33 ; 9.58)	7.46 (5.33 ; 9.58)	6.57 (4.16 ; 9.00)	7.47 (5.58 ; 9.35)	6.95 (5.17 ; 8.72)	7.66 (6.32 ; 9.00)
Fat Mass Index (%)	4.71 (2.68 ; 6.74)	4.71 (2.68 ; 6.74)	5.97 (3.29 ; 8.64)	5.50 (3.44 ; 7.57)	6.84 (4.82 ; 8.87)	7.60 (6.09 ; 9.11)
Lean Mass Index (%)	-4.26 (-6.13 ; -2.39)	-4.26 (-6.13 ; -2.39)	-5.54 (-8.03 ; -3.06)	-5.07 (-6.99 ; -3.15)	-6.58 (-8.49 ; -4.67)	-8.68 (-8.68 ; -5.82)

**Supplementary table 2.** Adjusted regression coefficient\* of the association of maternal pre-pregnancy nutritional status with offspring body composition and anthropometric measurements by physical activity, in three Pelotas birth cohort studies.

1 <sup>st</sup> tertile Physical Activity <sup>†</sup>				2 <sup>nd</sup> tertile Physical Activity <sup>†</sup>				3 <sup>rd</sup> tertile Physical Activity <sup>†</sup>				p-value for interaction
Maternal pre-pregnancy body mass index category				Maternal pre-pregnancy body mass index category				Maternal pre-pregnancy body mass index category				
Underweight	Normal weight	Overweight	Obese	Underweight	Normal weight	Overweight	Obese	Underweight	Normal weight	Overweight	Obese	
β (95%CI)		β (95%CI)		β (95%CI)		β (95%CI)		β (95%CI)		β (95%CI)		
<b>1982 Cohort</b>												
<b>Body mass index (z score) p&lt;0.001</b>				<b>p&lt;0.001</b>				<b>p&lt;0.001</b>				
-0.20 (-0.51; 0.11)	Ref. (0)	0.37 (0.17; 0.57)	0.85 (0.44; 1.25)	-0.49 (-0.74; -0.25)	Ref. (0)	0.36 (0.18; 0.55)	0.82 (0.51; 1.13)	-0.19 (-0.43; 0.04)	Ref. (0)	0.38 (0.21; 0.55)	0.55 (0.27; 0.82)	<b>0.66</b>
<b>Waist circumference (cm) p&lt;0.001</b>				<b>p&lt;0.001</b>				<b>p&lt;0.001</b>				
-2.27 (-6.02; 1.49)	Ref. (0)	5.13 (2.68; 7.58)	9.77 (4.82; 14.72)	-5.38 (-8.55; -2.21)	Ref. (0)	4.01 (1.65; 6.37)	8.10 (4.09; 12.11)	-2.47 (-5.511; 0.58)	Ref. (0)	4.07 (1.86; 6.28)	7.21 (3.64; 10.78)	<b>0.85</b>
<b>Fat mass index (%) p=0.076</b>				<b>p&lt;0.001</b>				<b>p=0.047</b>				
-1.95 (-5.26; 1.37)	Ref. (0)	2.36 (0.16; 4.56)	2.37 (-2.15; 6.89)	-3.69 (-6.50; -0.71)	Ref. (0)	4.96 (2.79; 7.13)	7.90 (4.17; 11.64)	-1.07 (-4.09; 1.95)	Ref. (0)	2.60 (0.38; 4.83)	3.00 (-0.65; 6.65)	<b>0.99</b>
<b>Lean mass index (%) p=0.097</b>				<b>p&lt;0.001</b>				<b>p=0.053</b>				
1.72 (-1.34; 4.77)	Ref. (0)	-2.09 (-4.11; -0.06)	-2.09 (-6.25; 2.07)	3.41 (0.73; 6.09)	Ref. (0)	-4.67 (-6.68; -2.66)	-7.37 (-10.82; -3.91)	1.04 (-1.74; 3.81)	Ref. (0)	-2.36 (-4.40; -0.31)	-2.64 (-6.00; 0.71)	<b>0.99</b>
<b>Height (cm) p=0.790</b>				<b>p=0.941</b>				<b>p=0.903</b>				
-0.70 (-3.39; 1.99)	Ref. (0)	0.73 (-1.00; 2.47)	0.07 (-3.44; 3.57)	0.68 (-1.61; 2.97)	Ref. (0)	0.19 (-1.51; 1.90)	0.34 (-2.56; 3.24)	0.04 (-2.37; 2.44)	Ref. (0)	0.38 (-1.37; 2.13)	0.98 (-1.84; 3.79)	<b>0.94</b>
<b>1993 Cohort</b>												
<b>Body mass index (z score) p&lt;0.001</b>				<b>p&lt;0.001</b>				<b>p&lt;0.001</b>				
-0.49 (-0.77; -0.21)	Ref. (0)	0.37 (0.16; 0.57)	0.74 (0.25; 1.23)	-0.48 (-0.70; -0.26)	Ref. (0)	0.44 (0.26; 0.61)	0.98 (0.65; 1.31)	-0.37 (-0.57; 0.16)	Ref. (0)	0.49 (0.32; 0.66)	0.32 (-0.02; 0.66)	<b>0.28</b>
<b>Waist circumference (cm) p&lt;0.001</b>				<b>p&lt;0.001</b>				<b>p&lt;0.001</b>				
-4.22 (-7.55; -0.90)	Ref. (0)	3.43 (0.99; 5.88)	7.33 (1.75; 12.92)	-4.66 (-7.34; -1.98)	Ref. (0)	4.60 (2.43; 6.77)	8.86 (4.77; 12.96)	-3.84 (-6.32; -1.37)	Ref. (0)	5.52 (3.44; 7.60)	3.10 (-1.06; 7.26)	<b>0.16</b>
<b>Fat mass index (%) p=0.001</b>				<b>p&lt;0.001</b>				<b>p=0.025</b>				
-4.39 (-7.54; -1.25)	Ref. (0)	1.74 (-0.59; 4.08)	6.73 (0.87; 12.59)	-6.35 (-9.16; -3.54)	Ref. (0)	3.20 (0.87; 5.53)	8.61 (4.34; 12.88)	-1.57 (-4.57; 1.43)	Ref. (0)	3.33 (0.77; 5.88)	3.02 (-2.02; 8.05)	<b>0.48</b>
<b>Lean mass index (%) p=0.001</b>				<b>p&lt;0.001</b>				<b>p=0.026</b>				
4.12 (1.19; 7.04)	Ref. (0)	-1.63 (-3.80; 0.54)	-6.32 (-11.77; -0.86)	5.86 (3.24; 8.48)	Ref. (0)	-2.90 (-5.07; -0.73)	-8.13 (-12.10; -4.15)	1.40 (-1.37; 4.17)	Ref. (0)	-3.07 (-5.44; -0.71)	-2.76 (-7.42; 1.90)	<b>0.46</b>
<b>Height (cm) p=0.141</b>				<b>p=0.084</b>				<b>p=0.045</b>				
2.68 (0.22; 5.14)	Ref. (0)	-0.20 (-2.01; 1.61)	-1.55 (-5.61; 2.49)	2.51 (0.29; 4.73)	Ref. (0)	-0.31 (-2.10; 1.49)	-1.79 (-5.18; 1.61)	-2.47 (-4.66; -0.28)	Ref. (0)	1.34 (-0.50; 3.18)	0.71 (-2.96; 4.39)	<b>0.01</b>
<b>2004 Cohort</b>												
<b>Body mass index (z score) p&lt;0.0001</b>				<b>p&lt;0.0001</b>				<b>p&lt;0.0001</b>				
-0.46 (-0.81; -0.10)	Ref. (0)	0.29 (0.07; 0.50)	0.95 (0.61; 1.29)	-0.58 (-0.88; -0.28)	Ref. (0)	0.32 (0.11; 0.52)	0.66 (0.32; 1.01)	-0.29 (-0.54; -0.03)	Ref. (0)	0.32 (0.14; 0.49)	0.71 (0.44; 0.98)	<b>0.99</b>
<b>Waist circumference (cm) p&lt;0.001</b>				<b>p&lt;0.0001</b>				<b>p&lt;0.0001</b>				

-3.41 (-6.87; 0.05)	Ref. (0)	2.83 (0.71; 4.95)	7.72 (4.44; 11.00)	-6.19 (-9.17; -3.21)	Ref. (0)	3.42 (1.38; 5.46)	6.21 (2.82; 9.59)	-3.78 (-6.35; -1.21)	Ref. (0)	2.89 (1.07; 4.70)	6.19 (3.50; 8.87)	<b>0.91</b>
<b>Fat mass index (%) p&lt;0.001</b>				<b>p &lt;0.0001</b>				<b>p &lt;0.0001</b>				
-5.58 (-8.94; -2.22)	Ref. (0)	3.44 (1.36; 5.51)	5.75 (2.50; 9.01)	-6.67 (-9.83; -3.51)	Ref. (0)	4.07 (1.91; 6.23)	5.66 (2.01; 9.30)	-3.35 (-6.48; -0.22)	Ref. (0)	2.75 (0.54; 4.96)	8.81 (5.46; 12.16)	<b>0.29</b>
<b>Lean mass index (%) p&lt;0.001</b>				<b>p &lt;0.0001</b>				<b>p &lt;0.0001</b>				
5.19 (1.98; 8.39)	Ref. (0)	-3.47 (-5.45; -1.50)	-5.56 (-8.66; -2.45)	6.38 (3.34; 9.42)	Ref. (0)	-3.79 (-5.87; -1.71)	-6.04 (-2.60; -9.40)	3.28 (0.29; 6.27)	Ref. (0)	-2.67 (-4.78; -0.56)	-8.09 (-11.22; -4.97)	<b>0.34</b>
<b>Height (cm) p=0.230</b>				<b>P=0.090</b>				<b>P=0.002</b>				
0.62 (-1.92; 3.15)	Ref. (0)	1.42 (-0.14; 2.99)	1.65 (-0.75; 4.05)	-1.28 (-3.62; 1.07)	Ref. (0)	1.75 (0.15; 3.35)	0.82 (-1.88; 3.52)	-3.42 (-5.46; -1.38)	Ref. (0)	0.71 (-0.72; 2.16)	1.38 (-0.80; 3.56)	<b>0.26</b>

\*Adjusted: family income at birth, maternal schooling, maternal age, parity and maternal smoking during pregnancy.

**Supplementary table 3.** Adjusted regression coefficient\* of the association of maternal pre-pregnancy nutritional status with offspring body composition and anthropometric measurements by diet, in three Pelotas birth cohort studies.

Non-High Fat Diet <sup>‡</sup>				High Fat Diet <sup>‡</sup>				p-value for interaction
Maternal pre-pregnancy body mass index category				Maternal pre-pregnancy body mass index category				
Underweight β (95%CI)	Normal weight	Overweight β (95%CI)	Obese β (95%CI)	Underweight β (95%CI)	Normal weight	Overweight β (95%CI)	Obese β (95%CI)	
<b>1982 Cohort</b>								
<b>Body mass index (z score) p&lt;0.001</b>				<b>p&lt;0.001</b>				
-0.22 (-0.43; -0.01)	Ref. (0)	0.38 (0.25; 0.51)	0.54 (0.30; 0.78)	-0.38 (-0.56; -0.51)	Ref. (0)	0.38 (0.25; 0.51)	0.81 (0.57; 1.05)	<b>0.29</b>
<b>Waist circumference (cm) p&lt;0.001</b>				<b>p&lt;0.001</b>				
-2.91 (-5.64; -0.17)	Ref. (0)	4.11 (2.39; 5.82)	6.27 (3.21; 9.33)	-4.09 (-6.35; -1.82)	Ref. (0)	4.35 (2.69; 6.01)	8.80 (5.82; 11.77)	<b>0.53</b>
<b>Fat mass index (%) p&lt;0.001</b>				<b>p&lt;0.001</b>				
-0.98 (-3.37; 1.40)	Ref. (0)	3.48 (1.94; 5.01)	4.76 (1.99; 7.53)	-2.83 (-5.00; -0.66)	Ref. (0)	3.08 (1.47; 4.68)	4.67 (1.74; 7.61)	<b>0.64</b>
<b>Lean mass index (%) p&lt;0.001</b>				<b>p&lt;0.001</b>				
1.00 (-1.20; 3.19)	Ref. (0)	-3.21 (-4.63; -1.80)	-4.27 (-6.82; -1.73)	2.57 (0.57; 4.57)	Ref. (0)	-2.85 (-4.33 -1.37)	-4.26 (-6.97; -1.56)	<b>0.69</b>
<b>Height (cm) p=0.979</b>				<b>P=0.955</b>				
-0.17 (-2.18; 1.84)	Ref. (0)	0.03 (-1.24; 1.29)	-0.45 (-2.71; 1.81)	-0.38 (-2.01; 1.26)	Ref. (0)	0.02 (-1.18; 1.22)	0.35 (-1.79; 2.50)	<b>0.94</b>
<b>1993 Cohort</b>								
<b>Body mass index (z score) p=0.002</b>				<b>p&lt;0.001</b>				
-0.37 (-0.69; -0.05)	Ref. (0)	0.23 (-0.01; 0.47)	0.59 (0.11; 1.07)	-0.48 (-0.61; -0.34)	Ref. (0)	0.47 (0.36; 0.57)	0.67 (0.45; 0.89)	<b>0.46</b>
<b>Waist circumference (cm) p=0.001</b>				<b>p&lt;0.001</b>				
-4.03 (-7.82; -0.23)	Ref. (0)	3.19 (0.38; 5.99)	7.01 (1.34; 12.68)	-4.66 (-6.29; -3.04)	Ref. (0)	4.99 (3.69; 6.29)	6.56 (3.89; 9.24)	<b>0.80</b>
<b>Fat mass index (%) p=0.134</b>				<b>p&lt;0.001</b>				
-3.47 (-8.10; 1.16)	Ref. (0)	2.84 (-0.60; 6.27)	0.95 (-6.07; 7.97)	-4.98 (-6.70; -3.26)	Ref. (0)	3.01 (1.61; 4.42)	7.09 (4.20; 9.97)	<b>0.50</b>
<b>Lean mass index (%) p=0.149</b>				<b>p&lt;0.001</b>				
2.98 (-1.33; 7.29)	Ref. (0)	-2.69 (-5.89; 0.50)	-0.91 (-7.44; 5.62)	4.61 (3.02; 6.21)	Ref. (0)	-2.77 (-4.07; -1.46)	-6.59 (-9.26; -3.91)	<b>0.50</b>
<b>Height (cm) p=0.886</b>				<b>p=0.318</b>				
0.88 (-2.34; 4.09)	Ref. (0)	0.19 (-2.19; 2.57)	1.52 (-3.27; 6.32)	1.06 (-0.24; 2.35)	Ref. (0)	0.28 (-0.76; 1.32)	-0.87 (-3.02; 1.27)	<b>0.77</b>
<b>2004 Cohort</b>								
<b>Body mass index (z score) p=0.924</b>				<b>p&lt;0.001</b>				
-0.11 (-0.92; 0.71)	Ref. (0)	0.05 (-0.42; 0.52)	-0.22 (-0.98; 0.55)	-0.45 (-0.64; -0.26)	Ref. (0)	0.41 (0.27; 0.54)	0.87 (0.66; 0.54)	<b>0.08</b>
<b>Waist circumference (cm) p=0.672</b>				<b>p&lt;0.001</b>				
-3.95 (-12.61; 4.70)	Ref. (0)	0.70 (-4.28; 5.68)	-3.24 (-11.37; 4.89)	-4.46 (-6.32; -2.59)	Ref. (0)	3.83 (2.55; 5.10)	7.38 (5.35; 9.41)	<b>0.27</b>
<b>Fat mass index (%) p=0.975</b>				<b>p&lt;0.001</b>				
-2.06 (-11.28; 7.15)	Ref. (0)	-0.14 (-5.45; 5.17)	-0.77 (-9.43; 7.89)	-4.94 (-7.05; -2.83)	Ref. (0)	4.66 (3.21; 6.11)	7.43 (5.09; 9.77)	<b>0.25</b>
<b>Lean mass index (%) p=0.967</b>				<b>p&lt;0.001</b>				
2.21 (-6.50; 10.92)	Ref. (0)	0.19 (-4.82; 5.21)	0.65 (-7.53; 8.83)	4.64 (2.63; 6.65)	Ref. (0)	-4.55 (-5.94; -3.17)	-7.13 (-9.33; -4.93)	<b>0.24</b>
<b>Height (cm) p=0.003</b>				<b>p=0.003</b>				
-10.28 (-16.99; -3.58)	Ref. (0)	1.90 (-1.96; 5.77)	-6.87 (-13.17; 0.57)	-0.97 (-2.46; 0.51)	Ref. (0)	1.52 (0.50; 2.55)	1.63 (-0.01; 3.27)	<b>0.08</b>

<sup>‡</sup> Block score: Non-High Fat diet ≤ 27 points; High Fat Diet > 27 points \*Adjusted: family income at birth, maternal schooling, maternal age, parity and maternal smoking during pregnancy.

**Supplementary table 4.** Adjusted regression coefficient\* of the association of maternal pre-pregnancy nutritional status with offspring body composition and anthropometric measurements by diet and physical activity, in three Pelotas birth cohort studies.

	1982 cohort at 30 years	p- interaction	1993 cohort at 22 years	p- interaction	2004 cohort at 11 years	p- interaction
	Maternal pre-pregnancy BMI (kg/m <sup>2</sup> ) β (CI95%)		Maternal pre-pregnancy BMI (kg/m <sup>2</sup> ) β (CI95%)		Maternal pre-pregnancy BMI (kg/m <sup>2</sup> ) β (CI95%)	
<b>Body mass index (z-score)</b>						
β with interaction term	0.06 (0.02; 0.09)	0.374	0.03 (-0.00; 0.07)	0.035	0.02 (-0.05; 0.08)	0.088
Diet	-0.02 (-0.05; 0.01)		-0.02 (-0.04; 0.00)		-0.03 (-0.07; 0.00)	
β with interaction term	0.07 (0.06; 0.08)	0.861	0.08 (0.07; 0.10)	0.047	0.10 (0.06; 0.15)	0.120
Physical activity	-0.00 (-0.01; 0.00)		0.00 (-0.00; 0.01)		0.00 (-0.01; 0.02)	
<b>Waist Circumference (cm)</b>						
β with interaction term	0.70 (0.24; 1.17)	0.739	0.47 (-0.00; 0.95)	0.164	0.33 (-0.31; 0.96)	0.313
Diet	-0.05 (-0.42; 0.32)		-0.13 (-0.43; 0.16)		-0.21 (-0.57; 0.15)	
β with interaction term	0.78 (0.61; 0.96)	0.752	0.83 (0.67; 1.00)	0.245	0.83 (0.41; 1.26)	0.360
Physical activity	-0.03 (-0.12; 0.06)		0.01 (-0.10; 0.12)		-0.03 (-0.18; 0.11)	
<b>Fat mass index (%)</b>						
β with interaction term	0.43 (-0.01; 0.86)	0.694	0.42 (-0.11; 0.94)	0.451	0.37 (-0.36; 1.09)	0.342
Diet	-0.25 (-0.60; 0.10)		-0.03 (-0.35; 0.29)		-0.18 (-0.59; 0.23)	
β with interaction term	0.49 (0.32; 0.65)	0.888	0.72 (0.53; 0.90)	0.008	0.74 (0.29; 1.19)	0.803
Physical activity	-0.11 (-0.19; -0.02)		0.03 (-0.09; 0.14)		-0.20 (-0.36; -0.04)	
<b>Lean mass index (%)</b>						
β with interaction term	-0.39 (-0.79; 0.01)	0.693	-0.38 (-0.87; 0.11)	0.436	-0.41 (-1.10; 0.27)	0.438
Diet	0.23 (-0.09; 0.55)		0.03 (-0.27; 0.33)		0.14 (-0.24; 0.53)	
β with interaction term	-0.45 (-0.60; -0.30)	0.860	-0.67 (-0.84; -0.50)	0.006	-0.74 (-1.17; -0.32)	0.689
Physical activity	0.10 (0.02; 0.18)		-0.03 (-0.14; 0.08)		0.18 (0.03; 0.33)	
<b>Height (cm)</b>						
β with interaction term	0.01 (-0.33; 0.35)	0.778	-0.11 (-0.49; 0.28)	0.604	0.18 (-0.34; 0.69)	0.962
Diet	0.05 (-0.23; 0.32)		-0.06 (-0.30; 0.18)		-0.04 (-0.33; 0.25)	
β with interaction term	0.07 (-0.06; 0.21)	0.562	-0.12 (-0.26; 0.02)	0.002	0.14 (-0.18; 0.47)	0.827
Physical activity	0.02 (-0.05; 0.09)		-0.09 (-0.18; -0.00)		-0.12 (-0.24; -0.01)	

\*Adjusted: family income at birth, maternal schooling, maternal age, parity and maternal smoking during pregnancy.

### **Artigo 3.**

*Association between maternal pre-pregnancy body mass index with offspring cardiometabolic risk factors: Analysis of three Brazilian birth cohorts*

Aceito no *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*

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

**Association between maternal pre-pregnancy body mass index with offspring  
cardiometabolic risk factors: Analysis of three Brazilian birth cohorts**

**Maternal weight and offspring cardiovascular risk**

Mariane da Silva Dias<sup>1</sup> ( [marianedias.md@gmail.com](mailto:marianedias.md@gmail.com) )

Alicia Matijasevich<sup>2</sup> ( [amatija@yahoo.com](mailto:amatija@yahoo.com) )

Ana Maria B. Menezes<sup>1</sup> ( [anamene.epi@gmail.com](mailto:anamene.epi@gmail.com) )

Fernando C. Barros<sup>1</sup> ( [fcbarrros.epi@gmail.com](mailto:fcbarrros.epi@gmail.com) )

Fernando C. Wehrmeister<sup>1</sup> ( [fcwehrmeister@gmail.com](mailto:fcwehrmeister@gmail.com) )

Helen Gonçalves<sup>1</sup> ( [hdgs.epi@gmail.com](mailto:hdgs.epi@gmail.com) )

Iná S. Santos<sup>1,3</sup> ( [inasantos.epi@gmail.com](mailto:inasantos.epi@gmail.com) )

Bernardo Lessa Horta<sup>1</sup> ( [blhorta@gmail.com](mailto:blhorta@gmail.com) )

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

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>3</sup> Postgraduate Program in Pediatrics and Child Health, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

**Corresponding author:**

Mariane da Silva Dias ( [marianedias.md@gmail.com](mailto:marianedias.md@gmail.com) )

ORCID: 0000-0003-4995-4748

Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Marechal Deodoro, 1160  
3° floor, Pelotas 96020-220, Brazil.

**Association between maternal pre-pregnancy body mass index with offspring cardiometabolic risk factors: Analysis of three Brazilian birth cohorts**

**Abstract**

Evidence suggests that maternal pre-pregnancy body mass index (BMI) is associated with offspring cardiometabolic risk factors. This study was aimed at assessing the association of maternal pre-pregnancy BMI with offspring cardiometabolic risk factor in adolescence and adulthood. We also evaluated whether offspring BMI was a mediator in this association. The study included mother-offspring pairs from three Pelotas Birth Cohorts. Offspring cardiometabolic risk factors were collected in the last follow-up of each cohort [mean age (in years) 30.2, 22.6, 10.9]. Blood pressure was measured using an automatic device, cholesterol by using an enzymatic colorimetric method, and glucose from fingertip blood, using a portable glucose meter. In a pooled analysis of the cohorts, multiple linear regression was used to control for confounding. Mediation analysis was conducted using G-computation formula. In the adjusted model, mean systolic blood pressure of offspring from overweight and obese mothers was on average, 1.25 (95%CI: 0.45; 2.05) and 2.13 (95%CI: 0.66; 3.59) mmHg higher than that of offspring from normal weight mothers; for diastolic blood pressure, the means were 0.80 (95%CI: 0.26; 1.34) and 2.60 (95%CI: 1.62; 3.59) mmHg higher, respectively. Non-HDL cholesterol was positively associated with maternal BMI, whereas blood glucose was not associated. Mediation analyses showed that offspring BMI explained completely the association of maternal pre-pregnancy BMI with offspring systolic and diastolic blood pressure, and HDL non-cholesterol. Our findings suggest that maternal pre-pregnancy BMI is positively associated with offspring blood pressure, and blood lipids, and this association is explained by offspring BMI.

**Key words:** Maternal pre-pregnancy body mass index; cardiometabolic risk factors; developmental programming; offspring body mass index; mediation analysis

## Introduction

Mean body mass index (BMI) has increased worldwide, and obesity reached epidemic proportions<sup>1</sup>. In Pelotas, a southern Brazilian city, the prevalence of maternal pre-pregnancy overweight increased from 22.1% in 1982 to 47.0% in 2015<sup>2</sup>. In the short-term, maternal overweight during pregnancy is associated with a higher risk of pre-eclampsia, gestational diabetes, spontaneous preterm labor, macrosomia, congenital anomalies, stillbirth, unsuccessful breastfeeding, and even maternal death<sup>3–5</sup>. Furthermore, it has also been suggested that maternal overweight in the pregnancy may program the development of cardiometabolic risk factors in the offspring. Maternal pre-pregnancy BMI would be positively associated with higher offspring BMI, fat mass percentage and mean levels of metabolic cardiovascular risk factors such as blood pressure, glucose, and cholesterol<sup>6,7,16–18,8–15</sup>.

Concerning the mechanisms for the association of maternal pre-pregnancy BMI with offspring cardiovascular risk, maternal overweight/obesity during pregnancy would induce changes in fetal metabolism that would have an effect on offspring body composition and the development of metabolic cardiovascular risk factors<sup>19</sup>. Overweight or obese women would have higher glucose, lipids, and fatty acids levels, which may lead to fetal overfeeding and consequently to changes in energy metabolism and the fetal endocrine system, resulting in differences in appetite control, risk of obesity and cardiometabolic outcomes<sup>20,21</sup>. Furthermore, offspring anthropometric measurements or body composition could be another mechanism for this association. As previously mentioned, offspring of overweight or obese mothers have higher BMI<sup>8,13,14,16</sup>, which is positively associated with blood pressure, glucose, and changes in lipid profile<sup>22–24</sup>. Concerning the control for confounding, most of the previously published studies adjusted their estimates for possible mediators, such as gestational age, birth weight, offspring smoking status, offspring schooling, offspring physical activity, age, and maturation stage<sup>8,9,14,15,17,18</sup>. By adjusting the estimates to possible mediators, a causal pathway is blocked, the total effect underestimated, and a collider bias is introduced<sup>25</sup>. Some studies may be susceptible to residual confounding because they have not adjusted their estimates for

known confounding factors, such as socioeconomic status<sup>13,26</sup>. It is important to distinguish between confounder and mediator. A confounder is a variable that has a direct effect on the exposure and the outcome, whereas a mediator is caused by the exposure and is associated with the outcome, i.e., the mediator is in the causal pathway between exposure and outcome<sup>27,28</sup>.

To our knowledge, only one study assessed the possible mediators for the association of maternal pre-pregnancy BMI with offspring cardiometabolic risk factors. Daraki et al evaluated the role of gestational weight gain, birth weight, breastfeeding duration, and TV watching as possible mediators<sup>8</sup>. The possible mediators were included in the multiple linear regression model and adjustment for these variables did not change substantively the regression coefficients<sup>8</sup>. This approach has been criticized because it does not adjust for confounders of the mediator – outcome association and does not consider a possible interaction between exposure and the mediator<sup>27</sup>.

The present study was aimed at evaluating the association of maternal pre-pregnancy BMI with offspring blood pressure, random blood glucose and non-HDL cholesterol in adolescence and adulthood in three Brazilian birth cohorts. We also estimated the indirect effect of offspring BMI in the association of maternal pre-pregnancy nutritional status with metabolic cardiovascular risk factors using statistical methods that adjust for mediator-outcome confounders.

## **Methods**

### **Study design and participants**

In 1982, 1993 and 2004, all maternity hospitals in Pelotas, a southern Brazilian city, were daily visited and all births identified. Those live births whose mothers lived in the urban area of the city were examined, and their mothers interviewed soon after delivery (1982 n=5914, 1993 n=5249, and 2004 n=4231). These subjects have been followed-up for several times at different ages. In the present study, we used data from the last follow-up of each cohort, which were carried out at mean ages of 30.2 (s.d.: 0.3), 22.6 (s.d.: 0.3) and 10.9 (s.d.: 0.3) years of age for the 1982, 1993 and 2004 cohorts, respectively. In these visits, subjects were invited to visit the research clinic to be interviewed and examined.

### **Maternal pre-pregnancy BMI**

In the three cohorts, information on maternal pre-pregnancy weight was gathered from prenatal card or when absent by self-report in the perinatal visit. With respect to height, in 1982 and 1993 the mothers were measured by the hospital staff and this data was retrieved from the hospital records, whereas in 2004 the mothers were measured at home in the three-month visit by the research team. In all cohorts, height was evaluated using a locally made portable stadiometer with a precision of 1 mm. As suggested by the World Health Organization (WHO), those mothers with a BMI <18.5 kg/m<sup>2</sup> were considered as underweight, normal weight was defined by a BMI between 18.5 and 24.9 kg/m<sup>2</sup>, overweight by a BMI ≥ 25.0 and ≤ 29.9 kg/m<sup>2</sup> and a BMI ≥ 30.0 kg/m<sup>2</sup> defined the presence of obesity<sup>29</sup>.

### **Metabolic cardiovascular risk factors**

In the three cohorts, blood pressure was measured using an automatic device, model HEM-705CPINT – Omron, on the left arm, with a cuff appropriate for arm circumference. Two measurements were taken with the subject seated, one at the beginning of anthropometry and other at the end, and the mean of the two readings (in mmHg) was used in the analyses.

Blood cholesterol and glucose were evaluated only for the 1982 and 1993 cohorts, using plasma or serum that was collected during the visit and was stored at -80°C. Total and HDL-cholesterol were measured using an enzymatic colorimetric method, with a chemical analyzer BS 380 Mindray. Non-HDL cholesterol (mg/dL) was calculated as the difference between total and HDL cholesterol. Random blood glucose (mmol/L) was measured from fingertip blood, using a portable glucose meter (Accu-Check Advantage – Roche). Information on the time of the last meal and the blood collection were recorded so that the time elapsed since the last meal could be calculated.

### **Confounders and mediators**

The following variables, measured in the perinatal study, were considered as possible confounders: maternal schooling in complete years (0-4, 5-8, 9-11, ≥ 12), family income at birth in

tercile, maternal age in years (<20, 20-25, 26-30, >30), parity (1, 2, ≥3), and maternal smoking during pregnancy (No/Yes).

Offspring BMI at the last visit was considered as a possible mediator. Cohort members were weighed to the nearest 0.1 kg using a scale coupled to the BodPod (COSMED, Chicago, USA) with a maximum of 150 Kg, and height was measured with a portable stadiometer (SECA 240; SECA, Birmingham, UK). BMI was calculated dividing the weight by the squared height in meters (kg/m<sup>2</sup>).

In the mediation analysis, offspring schooling in complete years (0-4, 5-8, 9-11, ≥ 12), family income at the last visit, physical activity and diet were considered as post-confounders. Physical activity was measured using GENEActiv accelerometer (ActivInsights, Kimbolton, UK) for the 1982 cohort, and ActiGraph, wGT3X-BT, wGT3X and ActiSlee models (USA) for the 1993 and 2004 cohorts. Accelerometers were worn for seven consecutive days and we evaluated the time spent in moderated and vigorous physical activity. Diet was assessed with a food frequency questionnaire, and the Block score was used to estimate the intake of fiber and fat.

### **Statistical analysis**

Analyses were carried out using Stata, version 14.0. Analysis of variance (ANOVA) was used to compare means and multiple linear regression to adjust for possible confounders (family income at birth, maternal schooling, maternal age, parity, maternal smoking during pregnancy, and cohort membership).

Figure 1 illustrates the potential pathways between maternal pre-pregnancy BMI with offspring non-HDL cholesterol, systolic and diastolic blood pressure. Mediation analysis was carried out using G-computation formula to decompose the total effect into natural direct and indirect effects of maternal pre-pregnancy BMI on offspring metabolic cardiovascular risk factors. Standard errors for mediation analyses were calculated using bootstrapping with 10000 simulations. Separate models were fitted for each offspring outcome. The data from the three cohorts were pooled analyzed, and all models were adjusted for base confounders (family income at birth, maternal schooling, maternal age, parity, maternal smoking during pregnancy, and cohort membership), and post-confounders

(offspring schooling, family income at last visit, physical activity, and diet). A term for exposure-mediator interaction was included in all models. Statistical significance was set at heterogeneity and trend p-values < 0.05, and all tests were 2-tailed. The beta coefficients were converted into outcome units (mmHg, mg/dL and mmol/L), to facilitate understanding and interpretation of results.

This study was carried out according to guidelines established in the Declaration of Helsinki and all procedures involving human subjects were approved by Research Ethics Committee of the School of Medicine, Federal University of Pelotas.

## Results

Table 1 shows that the prevalence of maternal pre-pregnancy obesity increased from 4.3% in 1982 to 6.2% in 2004, maternal schooling increased across the three cohorts, whereas the prevalence of maternal smoking in the pregnancy slightly decreased from 35.6% in 1982 to 28.6% in 2004. Mean birth weight was similar in the three cohorts, but the prevalence of preterm birth increased from 6.2% in 1982 to 13.3% in 2004. The mean systolic blood pressure was 121.1 mmHg (s.d.: 13.8) for the 1982 cohort, 123.4 mmHg (s.d.: 13.7) for the 1993 cohort and 112.5 mmHg (s.d.: 11.1) for the 2004 cohort. Mean non-HDL cholesterol was 132.4 mg/dL (s.d.: 36.7) for the 1982 and 110.4 mg/dL (s.d.: 32.9) for the 1993.

Table 2 shows that after controlling for confounding, systolic blood pressure was associated with maternal pre-pregnancy body mass index. Offspring of overweight or obese mothers had a higher mean systolic blood pressure than those from normal weight mothers, with mean differences of 1.25 mmHg (95%CI: 0.45; 2.05) and 2.13 mmHg (95%CI: 0.66; 3.59), respectively. For diastolic blood pressure, the magnitude of the association increased after adjusting for confounding, and a positive association was already observed in the crude analyses. Mean random blood glucose was slightly higher among offspring of obese mothers but the confidence interval included the reference. Therefore, the observed difference may have been due to the random variation. Non-HDL cholesterol among offspring of overweight and obese mothers was 2.70 mg/dL (95%CI 0.25; 5.15) and 4.22 mg/dL (95%CI -0.58; 9.02) higher, respectively, than that among those from normal weight mothers.

Table 3 shows that offspring BMI captured the effect of maternal pre-pregnancy nutritional status on non-HDL cholesterol, and on systolic and diastolic blood pressure. The natural indirect effect of offspring BMI was 1.91 mmHg (95%CI 1.63; 2.19) for mean systolic blood pressure, 1.21 mmHg (95%CI 1.02; 1.40) for mean diastolic blood pressure, and 3.14 mg/dL (95%CI 2.55; 3.72) for mean non-HDL cholesterol. The controlled direct effect was similar between the different levels of the mediator, suggesting that there was no interaction.

### **Discussion**

In the present study, maternal pre-pregnancy BMI was positively associated with offspring systolic and diastolic blood pressure and non-HDL cholesterol, whereas we did not observe an association with blood glucose. The mediation analysis showed that offspring BMI captured the total effect of maternal pre-pregnancy BMI.

Concerning the mediation analysis, as expected, offspring BMI was a mediator of the association between maternal pre-pregnancy BMI and offspring outcomes. Since BMI is positively associated with blood pressure and lipids<sup>30</sup>, and it has also been reported that maternal pre-pregnancy nutritional status is associated with offspring BMI<sup>8,13,14,16,31</sup>. We tested whether these associations were modified by breastfeeding and offspring BMI, however we did not observe any indication of interaction by these variables. In a previously published study, we evaluated the association of maternal pre-pregnancy BMI with offspring BMI in adolescence and early adulthood. Offspring BMI was positively associated with maternal pre-pregnancy BMI, even after controlling for confounders<sup>16</sup>. Mean BMI of offspring of obese mothers was 0.65 Kg/m<sup>2</sup> (95%CI: 0.48; 0.81) higher than that among those of normal weight mothers in 1982 Pelotas birth cohort (mean age at anthropometric assessment: 30.2 years), the mean difference for 1993 Pelotas birth cohort, at a mean age of 22.6 years, was 0.65 Kg/m<sup>2</sup> (95%CI: 0.45; 0.85), and for 2004 Pelotas birth cohort (mean age at anthropometric assessment: 10.9) was 0.83 Kg/m<sup>2</sup> (95%CI: 0.64; 1.01). And we also observed that offspring diet and physical activity did not modify this association<sup>16</sup>.

We failed to observe an association of blood glucose with maternal pre-pregnancy BMI. Wander et al also did not observe an association between maternal pre-pregnancy BMI with offspring blood glucose at a mean age of 32 years<sup>11</sup>. Similar finding was reported by Tan et al among 12 year-old subjects, when comparing the mean blood glucose concentration of offspring whose mothers were overweight or obese with offspring whose mothers were normal weight, but the estimates were not adjusted for confounding factors<sup>9</sup>. On the other hand, Westberg et al showed that maternal BMI was negatively associated with 2-hour glucose concentration among male offspring, whereas no association was observed among women<sup>7</sup>. In that cohort, participants were aged 62 years and the analyses were adjusted for offspring age, BMI, smoking and leisure-time physical activity<sup>7</sup>. As these variables are possible mediators, the adjustment may have introduced a collider bias, and we cannot predict in which direction the measures of association were affected<sup>25</sup>. Concerning cholesterol, similarly to other studies<sup>9,11,12,17</sup>, we observed a worse lipide profile among offspring of obese or overweight mothers.

In relation to study strengths, the association of maternal pre-pregnancy nutritional status with offspring cardiometabolic risk factors was evaluated using information from three birth cohorts, carried out in a southern Brazilian city. And information on maternal anthropometry and confounders were collected just after delivery using standardized methods, minimizing measurement error and reducing the probability of residual confounding and nondifferential misclassification.

As limitations, we can point out that blood samples were not collected during the fasting period. In relation to cholesterol measures, it has been reported that nonfasting blood collection is better for estimating individual cardiovascular risk<sup>32,33</sup>. On the other hand, for blood glucose, the analyses should be carried out with fasting blood. To minimize this limitation, we corrected the estimates for the time since the last meal. Maternal pre-pregnancy body mass index was based on self-reported data for height and pre-pregnancy maternal weight. However, a validation study based on data from the Brazilian National Health Survey observed a high agreement between self-reported and measured weight, height and body mass index<sup>33</sup>. Furthermore, information on maternal pre-

pregnancy body mass index was collected just after delivery, reducing the likelihood of recall bias. Regarding a possible collinearity between the confounding factors, correlation was not very high among the confounders, decreasing the likelihood of collinearity. Furthermore, even if these variables were collinear, it is unlikely that the magnitude of the association between maternal BMI and offspring cardiovascular risk factors would be biased.

In conclusion, our results showed that offspring BMI explained the association of maternal pre-pregnancy nutritional status with offspring blood pressure and non-HDL cholesterol levels, reinforcing the importance of implementing interventions aimed at reducing the individuals BMI.

**Acknowledgments:**

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001. This article is based on data from the three Pelotas Birth Cohorts studies (1982, 1993 and 2004) conducted by Postgraduate Program in Epidemiology at Federal University of Pelotas with the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO).

**Financial Support:**

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001. This article is based on data from the three Pelotas Birth Cohorts studies (1982, 1993 and 2004) conducted by Postgraduate Program in Epidemiology at Federal University of Pelotas with the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO). From 2004 to 2013, the Wellcome Trust supported the 1982 and 1993 birth cohort studies and for the 2004 birth cohort study from 2009 to 2013. The International Development Research Center, World Health Organization, Overseas Development Administration, European Union, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), the Brazilian National Research Council (CNPq), and the Brazilian Ministry of Health supported previous phases of these studies. The European Union, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), the Brazilian National Research Council (CNPq), and the Brazilian Ministry of Health and Children's Pastorate supported previous phases of the study. AM, ANBM, FCB, FCW, HG, ISS, and BH are supported by the CNPq. MSD received a scholarship for a PhD's degree from the Coordination of Improvement of Higher Level Personnel (CAPES).

**Contributors:**

MSD and BLH participated in all stages from conception, written part, data analysis, discussion of results. AM, ANBM, FCB, FCW, HG, and ISS revised the final version.

**Conflict of Interest Statement:**

The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethical Standards Disclosure:**

This study was carried out according to guidelines established in the Declaration of Helsinki and all procedures involving human subjects were approved by Research Ethics Committee of the College of Medicine, Federal University of Pelotas.

## References

1. Risk, N. C. D. & Collaboration, F. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014 : a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19 · 2 million participants. *Lancet* 387, 1377–1396 (2014).
2. Horta, B. L. et al. Maternal anthropometry: Trends and inequalities in four population-based birth cohorts in Pelotas, Brazil, 1982-2015. *Int. J. Epidemiol.* 48, 126–136 (2019).
3. Gesink Law, D. C., Maclehorse, R. F. & Longnecker, M. P. Obesity and time to pregnancy. *Hum. Reprod.* 22, 414–420 (2007).
4. Marchi, J., Berg, M., Dencker, A., Olander, E. K. & Begley, C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: A systematic review of reviews. *Obes. Rev.* 16, (2015).
5. Turcksin, R., Bel, S., Galjaard, S. & Devlieger, R. Maternal obesity and breastfeeding intention, initiation, intensity and duration: A systematic review. *Matern. Child Nutr.* 10, 166–183 (2014).
6. Lemas, D. J. et al. Associations of maternal weight status prior and during pregnancy with neonatal cardiometabolic markers at birth: the Healthy Start study. *Int. J. Obes.* 39, 1437–1442 (2015).
7. Westberg, A. P. et al. The impact of maternal weight in pregnancy on glucose metabolism in non-diabetic offspring in late adulthood. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 158, 107926 (2019).
8. Daraki, V. et al. Metabolic profile in early pregnancy is associated with offspring adiposity at 4 years of age: The Rhea pregnancy cohort Crete, Greece. *PLoS One* 10, 1–18 (2015).
9. Tan, H. C. et al. Mother's pre-pregnancy BMI is an important determinant of adverse cardiometabolic risk in childhood. *Pediatr. Diabetes* 16, 419–426 (2015).
10. Cox, B. et al. Association Between Maternal Prepregnancy Body Mass Index and Anthropometric Parameters, Blood Pressure, and Retinal Microvasculature in Children Age 4 to 6 Years. *JAMA Netw. open* 3, e204662 (2020).
11. Wander, P. L. et al. Maternal genetic variation accounts in part for the associations of maternal size during pregnancy with offspring cardiometabolic risk in adulthood. *PLoS One* 9, 1–7 (2014).

12. Santos Ferreira, D. L. et al. Association of pre-pregnancy body mass index with offspring metabolic profile: Analyses of 3 European prospective birth cohorts. *PLoS Med.* 14, 1–19 (2017).
13. Rath, S. R. et al. Parental pre-pregnancy BMI is a dominant early-life risk factor influencing BMI of offspring in adulthood. *Obes. Sci. Pract.* 2, 48–57 (2016).
14. Stamnes Kjøpp, U. M. et al. The associations between maternal pre-pregnancy body mass index or gestational weight change during pregnancy and body mass index of the child at 3 years of age. *Int. J. Obes.* 36, 1325–1331 (2012).
15. Gademan, M. G. J. et al. Maternal prepregnancy BMI and lipid profile during early pregnancy are independently associated with offspring's body composition at age 5-6 Years: The ABCD study. *PLoS One* 9, 1–8 (2014).
16. Dias, M. S. et al. Influence of maternal pre-pregnancy nutritional status on offspring anthropometric measurements and body composition in three Brazilian Birth Cohorts. *Public Health Nutr.* 20, (2020).
17. Hochner, H. et al. Associations of Maternal Prepregnancy Body Mass Index and Gestational Weight Gain With Adult Offspring Cardiometabolic Risk Factors. *Circulation* 125, 1381–1389 (2012).
18. Brandt, S. et al. Plasma insulin levels in childhood are related to maternal factors - results of the Ulm Birth Cohort Study. *Pediatr. Diabetes* 15, 453–463 (2014).
19. Lawlor, D. A. et al. Epidemiologic evidence for the fetal overnutrition hypothesis: Findings from the Mater-University study of pregnancy and its outcomes. *Am. J. Epidemiol.* 165, 418–424 (2007).
20. Lawlor, D. A. The society for social medicine John Pemberton Lecture 2011. Developmental overnutrition-an old hypothesis with new importance. *Int. J. Epidemiol.* 42, 7–29 (2013).
21. Farrar, D. et al. Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 354, (2016).
22. Malta, D. C. et al. Trends in risk and protective factors for noncommunicable diseases in the population with health insurance in Brazil from 2008 to 2015. *Rev. Bras. Epidemiol.* 21, (2018).

23. Allen, L. et al. Socioeconomic status and non-communicable disease behavioural risk factors in low-income and lower-middle-income countries: a systematic review. *Lancet Glob. Heal.* 5, e277–e289 (2017).
24. Nyberg, S. T. et al. Obesity and loss of disease-free years owing to major non-communicable diseases: a multicohort study. *Lancet Public Heal.* 3, e490–e497 (2018).
25. Shrier, I. & Platt, R. W. Reducing bias through directed acyclic graphs. 15, 1–15 (2008).
26. Morea, M., Miu, N., Morea, V. F. & Cornean, R. Maternal obesity - a risk factor for metabolic syndrome in children. *Clujul Med.* 86, 259–265 (2013).
27. Discacciati, A., Bellavia, A., Lee, J. J., Mazumdar, M. & Valeri, L. Med4way : a Stata command to investigate mediating and interactive mechanisms using the four-way effect decomposition. 1–6 (2018). doi:10.1093/ije/dyy236
28. VanderWeele, T. J. Principles of confounder selection. *Eur. J. Epidemiol.* 34, 211–219 (2019).
29. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization. (WHO Obesity Technical Report Series, n. 894) 253 (2000).
30. Miranda, J. J. et al. Trends in cardiometabolic risk factors in the Americas between 1980 and 2014: A pooled analysis of population-based surveys. *Lancet Glob. Heal.* 8, e123–e133 (2020).
31. Jacota, M., Forhan, A., Saldanha-Gomes, C., Charles, M. A. & Heude, B. Maternal weight prior and during pregnancy and offspring's BMI and adiposity at 5–6 years in the EDEN mother–child cohort. *Pediatr. Obes.* 12, 320–329 (2017).
32. Langsted, A. & Nordestgaard, B. G. Nonfasting versus fasting lipid profile for cardiovascular risk prediction. *Pathology* 51, 131–141 (2019).
33. Nordestgaard, B. G. A Test in Context: Lipid Profile, Fasting Versus Nonfasting. *J. Am. Coll. Cardiol.* 70, 1637–1646 (2017).

**Table 1.** Characteristics of the studied population of three Pelotas birth cohorts, Rio Grande do Sul State, Brazil.

	<b>Cohort 1982</b>	<b>Cohort 1993</b>	<b>Cohort 2004</b>
<b>Socioeconomic variables at birth</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
Maternal schooling in years			
0 – 4	1959 (33.3)	1185 (27.3)	464 (14.8)
5 – 8	2444 (41.4)	2000 (46.1)	1269 (40.6)
9 – 11	652 (11.1)	787 (18.1)	1053 (33.7)
≥ 12	834 (14.2)	370 (8.5)	340 (10.9)
Maternal age in years			
< 20	912 (15.5)	788 (18.1)	619 (19.6)
20 – 25	2193 (37.2)	1470 (33.8)	1051 (33.4)
26 – 30	1485 (25.2)	1080 (24.9)	686 (21.7)
>30	1305 (22.1)	1008 (23.2)	799 (25.3)
<b>Maternal variables</b>			
Maternal nutritional status pre-pregnancy			
Underweight	388 (7.8)	412 (9.8)	181 (8.3)
Normal weight	3486 (70.3)	2992 (70.8)	1470 (67.5)
Overweight	875 (17.6)	669 (15.8)	391 (18.0)
Obese	212 (4.3)	151 (3.6)	136 (6.2)
Parity			
1	2318 (39.3)	1561 (35.9)	1254 (39.8)
2	1653 (28.1)	1234 (28.4)	849 (26.9)
≥ 3	1923 (32.6)	1552 (35.7)	1052 (33.3)
Maternal smoking during pregnancy			
No	3797 (64.4)	2864 (65.9)	2253 (71.4)
Yes	2099 (35.6)	1483 (34.1)	903 (28.6)
<b>Birth conditions</b>			
Gestational age			
< 37 weeks	291 (6.2)	426 (11.0)	420 (13.3)
≥ 37 weeks	4367 (93.8)	3446 (89.0)	2727 (86.7)
Birth weight (g)			
< 2500	570 (9.7)	425 (9.8)	287 (9.1)
2500 - <3000	1517 (25.8)	1156 (26.8)	811 (25.7)
3000 - <3500	2190 (37.1)	1694 (39.0)	1264 (40.1)
≥ 3500	1614 (27.4)	1059 (24.4)	793 (25.1)
<b>Offspring cardiometabolic risk factor (SD)</b>			
Mean age at outcome assessment (years)	30.2 (0.3)	22.6 (0.3)	10.9 (0.3)
Mean systolic blood pressure (mmHg)	121.1 (13.8)	123.4 (13.7)	112.5 (11.1)
Mean diastolic blood pressure (mmHg)	75.3 (9.3)	72.8 (8.6)	65.7 (8.6)
Mean glucose	89.5 (26.0)	89.9 (22.0)	-
Mean cholesterol non-HDL	132.4 (36.7)	110.4 (32.9)	-

**Table 2.** Association between maternal pre-pregnancy nutritional status and offspring cardiometabolic risk factors, a pooled analysis on three Pelotas birth cohorts, Rio Grande do Sul State, Brazil.

	Maternal pre-pregnancy nutritional status				p-value
	Underweight β (95%CI)	Normal weight	Overweight β (95%CI)	Obese β (95%CI)	
<b>Systolic blood pressure (mmHg)<sup>a</sup></b>					
Crude	0.00 (-1.13; 1.14)	Ref. (0)	0.76 (-0.06; 1.59)	0.48 (-1.04; 2.00)	0.315 <sup>†</sup>
Adjusted*	-0.53 (-1.63; 0.57)	Ref. (0)	1.25 (0.45; 2.05)	2.13 (0.66; 3.59)	<0.001 <sup>†</sup>
<b>Diastolic blood pressure (mmHg)<sup>a</sup></b>					
Crude	-0.31(-1.09; 0.48)	Ref. (0)	0.49 (-0.09; 1.06)	1.41 (0.36; 2.47)	0.017 <sup>†</sup>
Adjusted*	-0.46 (-1.20; 0.27)	Ref. (0)	0.80 (0.26; 1.34)	2.60 (1.62; 3.59)	<0.001 <sup>†</sup>
<b>Glucose (mmol/L)<sup>b</sup></b>					
Crude	-0.76 (-2.91; 1.39)	Ref. (0)	-0.72 (-2.33; 0.88)	1.02 (-2.15; 4.19)	0.641 <sup>†</sup>
Adjusted*	-0.76 (-2.96; 1.44)	Ref. (0)	-0.71 (-2.36; 0.94)	1.12 (-2.11; 4.35)	0.635 <sup>†</sup>
<b>Cholesterol non-HDL (mg/dL)<sup>b</sup></b>					
Crude	-1.19 (-4.56; 2.18)	Ref. (0)	2.34 (-0.17; 4.86)	4.73 (-0.24; 9.69)	0.008‡
Adjusted*	0.38 (-2.89; 3.64)	Ref. (0)	2.70 (0.25; 5.15)	4.22 (-0.58; 9.02)	0.029‡

\*Adjusted: family income at birth, maternal schooling, maternal age, parity, maternal smoking during pregnancy, and cohort membership.

<sup>a</sup> Data from three cohorts.

<sup>b</sup> Data from 1982 and 1993 cohort.

<sup>†</sup> Heterogeneity p-value

‡ Trend p-value

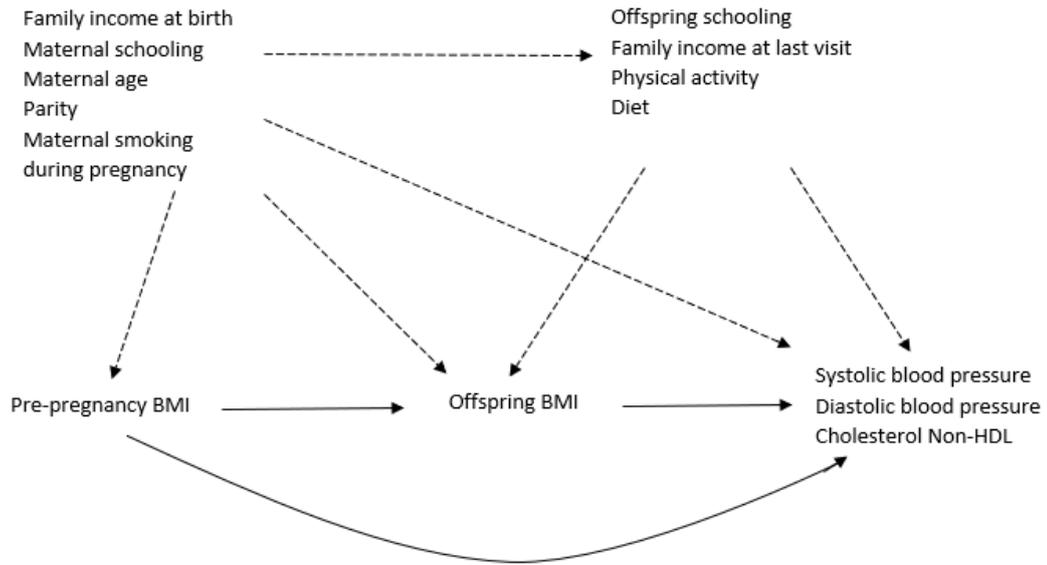
**Table 3.** Total effect, natural direct effect, and natural indirect effect (via offspring body mass index) of maternal pre-pregnancy body mass index on offspring systolic and diastolic blood pressure, a pooled analysis for the three Pelotas birth cohort studies (n= 8827).

<b>Outcome</b>	<b>Mediator</b>	<b>Total Effect β (95%CI)</b>	<b>Natural Direct Effect β (95%CI)</b>	<b>Natural Indirect Effect β (95%CI)</b>
Systolic blood pressure (mmHg)	Body mass index (Kg/m <sup>2</sup> )	1.63 (1.15; 2.11)	-0.28 (-0.77; 0.21)	1.91 (1.63; 2.19)
Diastolic blood pressure (mmHg)	Body mass index (Kg/m <sup>2</sup> )	1.05 (0.71; 1.38)	-0.16 (-0.50; 0.18)	1.21 (1.02; 1.40)
Cholesterol Non-HDL (mg/dL)	Body mass index (Kg/m <sup>2</sup> )	1.49 (-0.50; 3.48)	-1.64 (-3.70; 0.41)	3.14 (2.55; 3.72)

\* Offspring body mass index

Base confounders (family income at birth, maternal schooling, maternal age, parity, maternal smoking during pregnancy, and cohort membership)

Post-confounders (offspring schooling, family income at last visit, offspring physical activity, and offspring diet).



**Figure 1.** Directed acyclic graph showing potential pathways between maternal pre-pregnancy BMI with offspring cholesterol Non-HDL, systolic and diastolic blood pressure.

## **Seção IV. Considerações finais**

## **Considerações finais**

Os resultados dos artigos que compõem essa tese sugerem que o IMC materno pré-gestacional está associado com uma maior média de IMC, circunferência da cintura, índice de massa gorda, colesterol não HDL e pressão sistólica e diastólica dos filhos da infância até a idade adulta. Para o desfecho de índice de massa magra o inverso foi observado, conforme o aumento do IMC materno pré-gestacional há uma redução da massa magra dos filhos.

No que diz respeito aos mediadores dessas associações, os resultados indicam que peso ao nascer explicou apenas uma pequena parte da associação entre IMC materno pré-gestacional e medidas antropométricas e de composição corporal dos filhos. Com relação a fatores de risco cardiometabólicos, observamos que o IMC dos filhos foi capaz de explicar toda a associação com o IMC materno pré-gestacional.

Em relação a revisão sistemática e meta análise, os resultados encontrados foram semelhantes aos obtidos nos estudos originais, observamos uma associação positiva entre IMC materno pré-gestacional com IMC, circunferência da cintura, índice de massa gorda, percentual de gordura corporal, risco de sobrepeso e obesidade e pressão sistólica e diastólica dos filhos.

Cabe ressaltar a necessidade de estudos que avaliem a associação da exposição com desfechos como glicose e perfil lipídico dos filhos. Estudos futuros devem levar em consideração a construção de gráficos acíclicos direcionados, para embasar seus modelos de análises, assim evitando ajustes inadequados, como por exemplo ajuste para possíveis mediadores.

Apesar das fragilidades identificadas e do pequeno número de estudo que avaliaram desfechos relacionados a medidas antropométricas, composição corporal e fatores de risco cardiometabólicos, foi observada a presença de associação com IMC, risco de sobrepeso e obesidade, circunferência da cintura, índice de massa gorda, percentual de gordura corporal e medidas de pressão sistólica e diastólica. Mesmo em estudos que controlaram para confundimento por nível socioeconômico, podemos concluir que o índice de massa corporal materno está associado com fatores de risco para doenças cardiovasculares, a longo prazo. Indicando, portanto, que são necessárias medidas que promovam hábitos de vida mais saudáveis para prevenir o excesso de peso em idade

reprodutiva, buscando promover melhores desfechos em saúde materna e da prole ao longo da vida.

## **Seção V. Nota à imprensa**

## **NOTA À IMPRENSA**

### **Influência do estado nutricional materno pré-gestacional sobre a saúde e composição corporal dos filhos.**

Tese realizada pela aluna de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, Mariane da Silva Dias, sob orientação do professor Bernardo Lessa Horta, avaliou a influência do estado nutricional materno pré-gestacional sobre medidas antropométricas e de composição corporal dos filhos, bem como fatores de risco cardiovascular, tais como pressão arterial, glicose e perfil lipídico.

A pesquisa utilizou dados de três Coortes de Nascimento da cidade de Pelotas (1982, 1993 e 2004) e os resultados mostram que filhos de mães com sobrepeso ou obesidade apresentaram maior índice de massa corporal (IMC), maior percentual de gordura corporal e circunferência de cintura quando comparados a filhos de mães com peso normal pré-gestacional. Também foi observado que filhos de mães com excesso de peso apresentaram menor percentual de massa magra. Sendo essa associação maior nas filhas.

Com relação aos fatores de risco cardiovascular, os filhos de mães com excesso de peso apresentaram maiores médias de pressão arterial e um pior perfil lipídico. Ao levar em consideração o IMC dos filhos, observou-se que ele é um mediador dessa associação. Ou seja, se conseguirmos promover uma redução do IMC dos filhos ocorrerá uma consequente diminuição das médias de pressão arterial e uma melhora no perfil lipídico.

Os resultados foram semelhantes independentemente da faixa etária estudada, mostrando que o estado nutricional materno segue influenciando a saúde dos filhos ao longo do tempo. Portanto são necessárias medidas de promoção de manutenção de peso adequado no período pré-gestacional.

## **Seção VI. Relatório do trabalho de campo**

## **Trabalho de campo**

Como parte do projeto de formação do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia (PPGE), a doutoranda participou da coleta de dados de uma das coortes de nascimentos de Pelotas.

A aluna ingressou no PPGE no ano de 2017, neste ano estava sendo realizado o acompanhamento dos 24 meses da coorte de nascimentos de 2015, onde foi realizado o trabalho de campo. A aluna atuou como supervisora do trabalho de campo e redigiu o relatório de campo dos 24 meses da coorte de nascimentos de 2015, disponível no volume da tese.



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



**Coorte de Nascimentos de 2015**  
**Pelotas/RS**

# **Relatório do trabalho de campo**

**ESTUDO DE ACOMPANHAMENTO DOS 24 MESES**



## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Kit do teste de desenvolvimento infantil (Ox-NDA)	<b>11</b>
<b>Figura 2.</b> Acelerômetro e pulseiras (A: Adulto; B: Criança)	<b>12</b>
<b>Figura 3.</b> Prática do teste de desenvolvimento infantil no CPE	<b>12</b>
<b>Figura 4.</b> Prática da colocação do acelerômetro	<b>13</b>
<b>Figura 5.</b> Prática do teste de desenvolvimento infantil na Escola Herbert de Souza	<b>13</b>
<b>Figura 6.</b> Kit utilizado para a coleta de saliva	<b>14</b>
<b>Figura 7.</b> Balança utilizada para medida do peso da mãe/criança	<b>16</b>
<b>Figura 8.</b> Prática da medida de comprimento da criança	<b>16</b>
<b>Figura 9.</b> Prática da medida do perímetro cefálico da criança	<b>17</b>
<b>Figura 10.</b> Antropômetro infantil	<b>17</b>
<b>Figura 11.</b> Fita antropométrica	<b>18</b>
<b>Figura 12.</b> Ilustração da escala de plantões referente ao mês de outubro de 2017	<b>27</b>
<b>Figura 13.</b> Aplicação do NDA	<b>31</b>
<b>Figura 14.</b> Brinde para a criança	<b>41</b>
<b>Figura 15.</b> Jaleco da coorte	<b>41</b>

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Proporção de controle de qualidade por entrevistadora	<b>37</b>
<b>Tabela 2.</b> Proporção de entrevistas de controle de qualidade realizadas por telefone ou no domicílio	<b>38</b>
<b>Tabela 3.</b> Tempo de duração da entrevista em minutos	<b>38</b>
<b>Tabela 4.</b> Questões avaliativas da qualidade da entrevista	<b>39</b>
<b>Tabela 5.</b> Concordância (Kappa) entre as variáveis do banco do CQ e banco do acompanhamento	<b>40</b>
<b>Tabela 6.</b> Números finais do acompanhamento dos 12 meses da coorte de 2015	<b>43</b>

## **Lista de Quadros**

<b>Quadro 1.</b> Cronograma do treinamento da aplicação do questionário	<b>20</b>
<b>Quadro 2.</b> Cronograma do treinamento do teste de desenvolvimento infantil e acelerometria.	<b>22</b>
<b>Quadro 3.</b> Cronograma do treinamento das medidas antropométricas e coleta de saliva.	<b>23</b>
<b>Quadro 4.</b> Cronograma do estudo piloto e retreinamento.	<b>24</b>
<b>Quadro 5.</b> Entrevistadoras que fizeram parte da equipe do acompanhamento dos 24 meses.	<b>25</b>

## Sumário

<b>1. Contextualização da coorte de 2015 .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Grupo de trabalho.....</b>	<b>8</b>
2.1 Coordenadores e supervisores do estudo.....	8
2.2 Equipe geral da coorte.....	9
2.3 Equipe de entrevistadoras.....	9
2.4 Remuneração.....	9
<b>3. Seleção e treinamento de entrevistadoras .....</b>	<b>10</b>
3.1 Treinamento da entrevista.....	10
3.2 Treinamento do teste de desenvolvimento infantil e acelerometria.	11
3.3 Treinamento da coleta de saliva.....	14
3.4 Treinamento das medidas antropométricas.....	15
3.5 Estudo piloto .....	18
3.6 Retreinamento .....	19
3.7 Novas seleções e treinamentos .....	19
<b>4. Equipe de entrevistadoras.....</b>	<b>25</b>
<b>5. Plantões.....</b>	<b>25</b>
<b>6. Logística da coleta de dados.....</b>	<b>28</b>
6.1 Logística do teste de desenvolvimento infantil (INTER-NDA) ....	29
6.2 Logística da coleta de saliva.....	31
6.3 Logística antropometria .....	32
6.4 Logística acelerometria .....	32
<b>7. Logística de reversão de recusas.....</b>	<b>33</b>
<b>8. <i>Download</i> das entrevistas.....</b>	<b>34</b>
<b>9. Inconsistências.....</b>	<b>34</b>
<b>10. Reuniões.....</b>	<b>34</b>
<b>11 Controle de Qualidade.....</b>	<b>35</b>
<b>12 Presentes para as crianças.....</b>	<b>41</b>
<b>13 Uniformes.....</b>	<b>41</b>

<b>14 Números finais do acompanhamento dos 24 meses.....</b>	<b>42</b>
<b>    Apêndice.....</b>	<b>44</b>

## **1 Contextualização da Coorte de 2015**

Em 1982, teve início em Pelotas um estudo sobre a saúde dos recém-nascidos da cidade. Todos os bebês nascidos no município foram avaliados e suas mães entrevistadas. Foi feito um acompanhamento dos bebês com um mês de vida, com três meses, com seis meses e com 12 meses. Este estudo teve um grande impacto nos meios de pesquisa no Brasil e no exterior e seus resultados levaram a um grande número de publicações, que, por sua vez, serviram de referência para a elaboração de políticas de saúde e de novas pesquisas. Em 1993 e 2004 duas novas coortes tiveram início. A repetição destas coortes permite que se avalie como está mudando a saúde dos bebês, o atendimento às gestantes durante o pré-natal, o atendimento ao parto e o perfil da população em termos de fatores de risco para diversas doenças. Estas informações são fundamentais para que as políticas de saúde sejam atualizadas e reflitam as mudanças observadas ao longo do tempo.

Em 2015, uma nova coorte foi iniciada. Diferentemente das outras coortes, em que o primeiro contato com a mãe se deu logo após o nascimento do bebê, nesta coorte as mães dos bebês com nascimento previsto para 2015 foram entrevistadas durante a gestação e, como nas demais coortes, seus filhos já estão sendo acompanhados após o nascimento, aos três, doze e no ano vigente aos 24 meses de idade. Isto possibilitará a coleta de informações mais detalhadas sobre a saúde e os hábitos maternos no período gestacional, possibilitando uma melhor compreensão das influências da gestação sobre a saúde do filho ao longo da vida.

O nosso papel neste estudo foi fazer com que ele tenha mantido os mais altos padrões de qualidade de modo que os dados obtidos reflitam a realidade da forma mais fiel possível. Os dados coletados fornecerão informações muito importantes e serão analisados e reanalisados durante as próximas décadas. Para atingir o patamar de qualidade desejado, foi necessário muito esforço e dedicação. Neste contexto, este relatório do trabalho de campo reúne toda a base de sustentação deste esforço no acompanhamento dos 24 meses de idade das crianças pertencentes à coorte de 2015.

## **2 Grupo de trabalho**

### **2.1 Coordenadores e supervisores do estudo**

O projeto da Coorte de 2015 tem como coordenadores: Prof. Pedro Curi Hallal, Prof.<sup>a</sup> Mariângela Freitas da Silveira, Prof.<sup>a</sup> Andréa Homsí Dâmaso, Prof. Fernando César Wehrmeister e Prof. Flávio Fernando Demarco, do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia (PPGE) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), juntamente com o Prof. Marlos Rodrigues Domingues, da Escola Superior de Educação Física (ESEF) da Universidade Federal de Pelotas e Prof. Diego Garcia Bassani, da Universidade de Toronto (Canadá). O acompanhamento dos 24 meses foi coordenado pelos professores Andréa Dâmaso e Marlos Domingues. Ainda fizeram parte da equipe de supervisão: Grégore Iven Mielke (aluno de Pós-doutorado do PPGE) e Mariana Haertel (Supervisora Geral de Campo das Coortes do Centro de Pesquisas Epidemiológicas).

A supervisão geral do trabalho de campo do acompanhamento dos 24 meses foi de responsabilidade dos doutorandos: Andréia Hartwig, (aluna de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFPel); Bárbara Heather Lutz, Lina Sofia Morón Duarte, Mariane da Silva Dias, Nadege Jacques e Priscila Weber (alunas de doutorado do PPGE) e Werner Muller (aluno de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Educação Física da UFPel). As doutorandas do PPGE, Laísa Rodrigues Moreira, Luiza Ricardo e Rafaela Martins, foram responsáveis pela supervisão do trabalho de campo relativo à coleta de dados de acelerometria. Também integrantes do PPGE, as doutorandas Gloria Cruz e Thaynã Flores, supervisionaram a coleta de dados referentes ao desenvolvimento infantil e à antropometria respectivamente. A supervisão dos procedimentos de coleta de saliva foi de responsabilidade do doutorando Luiz Alexandre Chisini (aluno de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFPel). Ao doutorando Bernardo Agostini (aluno de doutorado do PPGE) coube o gerenciamento e processamento dos dados do acompanhamento dos 24 meses.

## **2.2 Equipe geral da coorte**

A equipe geral da coorte 2015 (acompanhamento dos 24 meses) contou com o auxílio de uma secretária, Ana Roja, e três pessoas contratadas para a organização e a logística dos agendamentos dos 24 meses: Caroline Barragan, Iara Bonneau e Julia Larré Afonso.

A equipe foi composta também por uma pessoa responsável pela programação dos acelerômetros, Christian Tavares Lourenço, e duas responsáveis pela coleta dos mesmos no domicílio, Carlos Alberto Crochemore e Marcio José Dias Machado. O rastreamento dos endereços foi realizado por Lindomar Almeida Pires e a reversão de recusas por Maria da Graça Stalla.

Além disso, sete bolsistas e seis voluntários colaboraram em atividades diversas no acompanhamento dos 24 meses a citar: controle de qualidade, agendamentos, digitação e acelerometria.

## **2.3 Equipe de entrevistadoras**

Foram contratadas 06 entrevistadoras que iniciaram o trabalho de campo do acompanhamento dos 24 meses, três no turno da manhã e três no turno da tarde. Os acréscimos e mudanças na equipe de entrevistadoras serão descritos no item 4.

## **2.4 Remuneração**

Todas as entrevistadoras contratadas foram devidamente remuneradas e receberam uma quantia mensal de R\$ 1100,00, caracterizado como bolsa de pesquisa.

Posteriormente, conforme a necessidade, o acompanhamento dos 24 meses contou também com entrevistas realizadas nos domicílios. Neste caso, as entrevistadoras que as realizam no turno inverso ao seu horário habitual de trabalho recebiam, além da quantia mensal de R\$ 1100,00, R\$ 35,00 por entrevista realizada mais vale transporte. Caso as entrevistas domiciliares coincidisse com o seu horário de trabalho no Centro de Pesquisas Epidemiológicas, as mesmas recebiam apenas o vale transporte.

### **3 Seleção e treinamento de entrevistadoras**

As inscrições para o processo seletivo iniciaram no dia 31 de outubro com término no dia 09 de novembro de 2016, tendo aproximadamente 300 candidatas inscritas. Foi realizada uma pré-seleção das inscritas, sendo selecionadas 70 candidatas para o início do treinamento e seleção das entrevistadoras do acompanhamento dos 24 meses.

A avaliação das candidatas foi realizada durante o treinamento com base nos seguintes critérios:

- ✓ Pontualidade/Assiduidade;
- ✓ Interesse;
- ✓ Postura durante o treinamento;
- ✓ Desenvoltura nas práticas de aplicação do questionário;
- ✓ Desempenho na prova teórica;
- ✓ Desempenho nas práticas da aplicação do teste de desenvolvimento infantil e colocação do acelerômetro;
- ✓ Desempenho nas práticas das medidas antropométricas;

#### **3.1 Treinamento da entrevista**

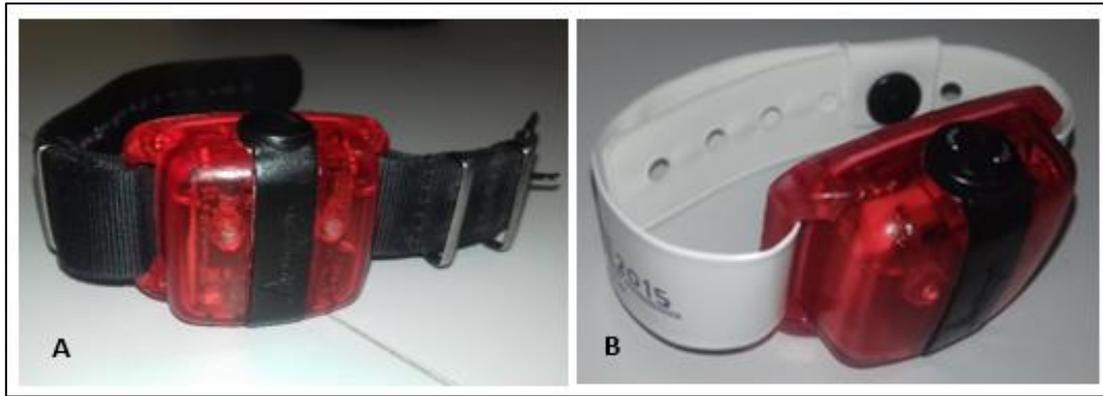
Na semana do dia 28 de novembro até o dia 02 de dezembro de 2016 foi realizado o treinamento do questionário (Quadro 1), tendo a presença de 67 candidatas no primeiro dia de capacitação. Foi realizada apresentação da parte teórica de cada bloco de questões da entrevista pelos doutorandos, seguida da realização de práticas da aplicação do questionário em papel e no tablet. No dia 02 de dezembro, foi realizada uma prova teórica e após o resultado desta foram eliminadas algumas candidatas considerando a nota da prova, desenvoltura nas práticas e o desempenho geral durante o treinamento. Assim, foram selecionadas 40 candidatas para a próxima etapa do processo seletivo.

### 3.2 Treinamento do teste de desenvolvimento infantil e acelerometria

Após o resultado da prova teórica, no período de 05 a 09 de dezembro de 2016, foi realizado o treinamento do teste de desenvolvimento infantil (INTER-NDA) e acelerometria (Quadro 2). As doutorandas Gloria Cruz e Andréia Hartwig, foram as responsáveis pelo treinamento da aplicação do INTER-NDA, e a doutoranda Luiza Ricardo pelas instruções referentes acelerometria. Inicialmente, foi realizada a explanação da parte teórica no Centro de Pesquisas Epidemiológicas (CPE), com apresentação de slides e demonstrações com os objetos do kit do INTER-NDA (Figura 1) e da acelerometria (Figura 2). Após o treinamento teórico, foi realizada uma prática de aplicação do teste de desenvolvimento infantil, onde as candidatas tinham que marcar as respostas de cada item do INTER-NDA com base em vídeos apresentados no data show. Em seguida, as candidatas treinaram a aplicação do teste de desenvolvimento infantil entre elas, sendo discutidas as dúvidas e corrigidos os erros no momento da aplicação (Figura 3). Num segundo momento, as candidatas foram divididas em dois grupos (A e B) para realização das práticas de colocação do acelerômetro e teste de desenvolvimento infantil com crianças na faixa etária próxima aos 24 meses da Escola Herbert de Souza (Figura 4 e 5). Com base no desempenho durante as práticas, 20 candidatas foram selecionadas para o treinamento da antropometria.



**Figura 1.** Kit do teste de desenvolvimento infantil (Ox-NDA).



**Figura 2.** Acelerômetro e pulseiras (A: Adulto; B: Criança).



**Figura 3.** Prática do teste de desenvolvimento infantil no CPE.



**Figura 4.** Prática da colocação do acelerômetro.



**Figura 5.** Prática do teste de desenvolvimento infantil na Escola Herbert de Souza.

### 3.3 Treinamento da coleta de saliva

No dia 12 de dezembro de 2016 foi realizado o treinamento da coleta de saliva, no turno da tarde, pelo doutorando Luiz Alexandre Chisini juntamente com a participação da professora Luciana Tovo Rodrigues e das responsáveis pelo laboratório Clarice Brum e Deise Farias Freitas. Foi realizado um treinamento teórico prático, onde primeiramente o doutorando responsável fez uma apresentação com PowerPoint explicando o método de coleta de saliva seguido de parte prática que foi realizada entre as entrevistadoras. Tendo em vista o custo elevado dos kits, as práticas foram realizadas com uma esponja semelhante àquela que foi utilizada no acompanhamento.

O kit de coleta de saliva utilizado no acompanhamento foi o OG-575 (DNAGenotek) (Figura 6), específico para a coleta de saliva de crianças abaixo de 4 anos de idade. Esse kit utiliza esponja coletora (semelhante a um cotonete de tamanho maior), que serve como instrumento para a coleta de saliva e tubo coletor, local onde a saliva era armazenada na quantidade exigida pelo fabricante.



**Figura 6.** Kit utilizado para a coleta de saliva.

### **3.4 Treinamento das medidas antropométricas**

No dia 15 de dezembro de 2016 deu-se início ao treinamento das medidas antropométricas da mãe e da criança (Quadro 3). No primeiro dia, foi realizado o treinamento teórico e prático da antropometria do adulto, a qual consistiu na coleta do peso materno (em kg), sob a responsabilidade da doutoranda Thaynã Ramos Flores Nunes, com o auxílio de outros doutorandos da equipe. Após receberem as orientações teóricas sobre o manuseio da balança e técnica de medida, contidas no manual de instruções, as candidatas treinaram a coleta da medida de peso entre elas mesmas. Neste momento os doutorandos supervisionaram a replicação da técnica de medida tal qual descrita no manual e a conduta da entrevistadora no momento de instruir a mãe como se posicionar sobre a balança. Foram utilizadas balanças da marca SECA modelo 803, com precisão de 100 gramas e capacidade para 150 kg (Figura 7). Posteriormente a esta etapa, as candidatas foram divididas em grupos para a realização do treinamento das medidas antropométricas de comprimento e perímetro cefálico das crianças.

A pediatra e especialista em padronização de medidas antropométricas em crianças, Prof<sup>a</sup> Denise Mota, foi a responsável por esta parte do treinamento com o auxílio das doutorandas Thaynã Ramos Flores Nunes, Lina Sofia Morón Duarte e Nadege Jacques. A antropometria da criança consistiu no treinamento das medidas de comprimento (Figura 8) e perímetro cefálico (Figura 9). As candidatas treinaram a técnica de coleta das medidas em crianças de faixa etária semelhante à 24 meses atendidas no Ambulatório de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFPEL.



**Figura 7.** Balança utilizada para medida do peso da mãe/criança



**Figura 8.** Prática da medida de comprimento da criança.

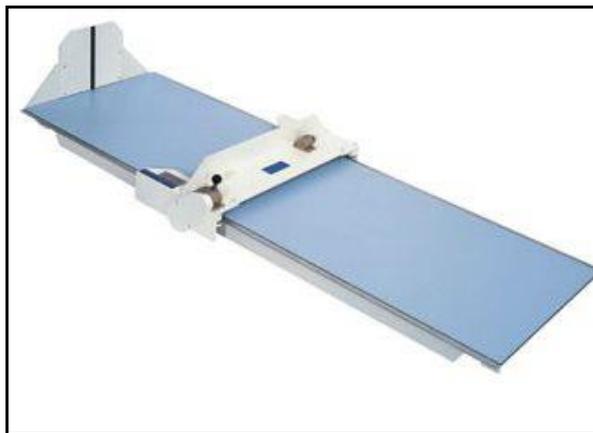


**Figura 09.** Prática

da medida do

perímetro cefálico da criança.

Para a medida do comprimento (cm) foi utilizado um antropômetro fixo da marca HARPENDEN® com amplitude de 30 a 110 cm e precisão de 0,1 cm (Figura 10).



**Figura 10.** Antropômetro infantil.

O perímetro cefálico foi aferido utilizando fita métrica metálica (aço flexível) e inelástica da marca CESCORF com extensão de 2 m e precisão de 0,1 mm (Figura 11).



**Figura 11.** Fita antropométrica.

As entrevistadoras foram supervisionadas durante a coleta das medidas antropométricas pela doutoranda Thaynã Ramos Flores Nunes ou pela Prof<sup>a</sup> Denise Mota. A avaliação das candidatas consistiu da observação da técnica de coleta da medida ensinada e do cálculo dos erros intra observador, entre observadores e com o padrão ouro (exatidão). Após a avaliação do desempenho na realização das medidas antropométricas, foram selecionadas 15 candidatas para o estudo piloto.

As entrevistadoras selecionadas, durante o trabalho de campo, eram submetidas à retreinamentos das medidas antropométricas a cada 90 dias.

### **3.5 Estudo piloto**

O estudo piloto foi realizado nos dias 20 e 21 de dezembro de 2016 (Quadro 4), no qual as candidatas realizaram entrevistas domiciliares com mães e crianças de idade entre 12 e 16 meses voluntárias (não participantes da Coorte 2015) acompanhadas de um doutorando (Figura 13).

- ✓ Pontualidade;
- ✓ Apresentação/postura;
- ✓ Explicação sobre a pesquisa;
- ✓ Termo de consentimento;
- ✓ Aplicação e manuseio do tablet;
- ✓ Cartão de figuras/escalas;

- ✓ Desenvolvimento Infantil;
- ✓ Antropometria;
- ✓ Acelerometria;
- ✓ Atenção/simpatia/dicção.

Após a avaliação das candidatas no estudo piloto, a equipe se reuniu para selecionar as 06 melhores entrevistadoras para iniciar em o trabalho de campo do acompanhamento dos 24 meses.

### **3.6 Retreinamento**

Nos dias 22 e 23 de dezembro de 2015 foi realizado o retreinamento, visando retomar os pontos mais importantes a serem considerados nas entrevistas, bem como repassar algumas instruções referentes ao manual dos 24 meses. Além disso, foram realizadas mais práticas do teste de desenvolvimento infantil as quais tiveram supervisão da doutoranda Gloria Cruz. Para tanto, as entrevistadoras assistiam à dois vídeos, os quais continham a gravação da aplicação do NDA, ao passo que preenchiam o questionário do NDA. Ao final, foram comparadas as respostas das entrevistadoras conforme o conteúdo do vídeo e então eram discutidos os pontos relevantes e os itens com maior dificuldade.

### **3.7 Novas seleções e treinamentos**

Com a saída de algumas entrevistadoras no decorrer do trabalho de campo, outras seleções e treinamentos foram realizados ao longo do ano para contratação de novas entrevistadoras. Essas seleções e treinamentos seguiram a mesma logística e protocolos utilizados no primeiro processo seletivo.

**Quadro 1.** Cronograma do treinamento da aplicação do questionário

<b>Horário</b>	<b>Segunda-feira (28/11)</b>	<b>Terça-feira (29/11)</b>	<b>Quarta-feira (30/11)</b>	<b>Quinta-feira (01/12)</b>	<b>Sexta-feira (02/12)</b>
<b>18:00 às 19:30</b>	<p>Inscrições - identificação fotos Apresentação cronograma treinamento (Fernanda)</p> <p>1) Apresentação da Coorte (Andrea)</p> <p>2) Instruções gerais (Glória e Werner)</p> <p>Bloco A - Identificação Q1 - Q3b (Luiz) Glória</p> <p>Em torno de 70 pessoas</p>	<p>Bloco C- Saúde da criança (Q54 - Q126) (Barbara/Marysabel - medicamentos)</p> <p>Bloco C- Saúde da criança (Q127 - Q153) (Bernardo) Mariangela Thaynã</p>	<p>Bloco F - Atividade física (Q169 - Q228 (Werner/ Inácio)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bloco H - Saúde da Mãe e Contracepção (Q268 - Q313) (Lina)</li> </ul> <p>Bloco I - Antropometria (Q314-final) (Nadege) Luiza Fernanda</p>	<p>Prova Questionário (Bernardo+Luiz+Nadege)</p>
<b>19:30 às 19:45</b>	Intervalo	Intervalo	Intervalo	Intervalo	Intervalo

<b>Horário</b>	<b>Segunda-feira (28/11)</b>	<b>Terça-feira (29/11)</b>	<b>Quarta-feira (30/11)</b>	<b>Quinta-feira (01/12)</b>	<b>Sexta-feira (02/12)</b>
<b>19:30 às 21:00</b>	<p>Bloco B - Cuidado e alimentação da criança - Q4 - Q17 (Luiz)</p> <p>Bloco C- Saúde da criança (Q18 - Q53) (Nadege)</p> <p>Aplicação no tablet Bernardo (simulação individual frente)</p> <p>AUDITÓRIO B</p>	<p>Bloco D - Características da Mãe (Q154 - Q159) (Andréia)</p> <p>Bloco E - Hábitos de vida (Q160 - 168 (Lina)</p> <p>Aplicação no tablet Nadege Simulação individual AUDITÓRIO B</p>	<p>Bloco G - Renda e Gastos com saúde (Q229 - Q267) (Andréia) Aplicação no tablet Lina Simulação individual AUDITÓRIO B</p>	<p>Teste de Aplicação entre elas (Todos)</p> <p>Simulação em grupo</p> <p>AUDITÓRIO B</p>	<p>Prova Questionário (Bernardo+Luiz+Nadege)</p>

**Quadro 2.** Cronograma do treinamento do teste de desenvolvimento infantil e acelerometria.

<b>Horário</b>	<b>Segunda-feira (05/12)</b>	<b>Terça-feira (06/12)</b>	<b>Quarta-feira (07/12)</b>	<b>Quinta-feira (08/12)</b>	<b>Sexta-feira (09/12)</b>
<b>18:00 às 19:30</b>	Acelerometria Luiza + Bernardo	Desenvolvimento infantil (teoria) Gloria + Andréia	Desenvolvimento infantil CRECHE Gloria+Andréia MANHÃ (8:00-12:00) Herbert de Souza	Desenvolvimento infantil CRECHE Gloria+Andréia MANHÃ (8:00-12:00) Herbert de Souza	Prova NDA/Acelerometria MANHÃ
<b>19:30 às 19:45</b>	Intervalo	Intervalo	Intervalo	Intervalo	Intervalo
<b>19:30 às 21:00</b>	Desenvolvimento infantil (teoria) Gloria + Andréia AUDITÓRIO B	Desenvolvimento infantil (teoria) Gloria + Andréia AUDITÓRIO B	Desenvolvimento infantil CRECHE Gloria+Andréia TARDE (14:00-18:00) Herbert de Souza	Desenvolvimento infantil CRECHE Gloria+Andréia TARDE (14:00-18:00) Herbert de Souza	Resultado das entrevistadoras que irão para próxima etapa (Antropometria+Saliva) TARDE Em torno de 30 pessoas DIVULGAÇÃO SEGUNDA PELA MANHÃ

**Quadro 3.** Cronograma do treinamento das medidas antropométricas e coleta de saliva.

<b>Horário</b>	<b>Segunda-feira (12/12)</b>	<b>Terça-feira (13/12)</b>	<b>Quarta-feira (14/12)</b>	<b>Quinta-feira (15/12)</b>	<b>Sexta-feira (16/12)</b>
<b>MANHÃ</b>				Bloco I - Antropometria - teórica (Thaynã + Lina + Nadege) CPE AUDITÓRIO B	
<b>TARDE</b>	Coleta de Saliva Prática Luciana + Luiz AUDITÓRIO B			Bloco I - Antropometria - prática (Denise+Thaynã + Lina + Nadege) AMBULATÓRIO	Bloco I - Antropometria - prática (Denise+Thaynã + Lina + Nadge) AMBULATÓRIO

**Quadro 4.** Cronograma do estudo piloto e retreinamento.

<b>Horário</b>	<b>Segunda-feira (19/12)</b>	<b>Terça-feira (20/12)</b>	<b>Quarta-feira (21/12)</b>	<b>Quinta-feira (22/12)</b>	<b>Sexta-feira (23/12)</b>
<b>MANHÃ</b>		Início do Agendamento	Início do Agendamento PILOTO (todos) (15 pessoas)	Retreinamento apenas com as selecionadas (todos) (6 entrevistadoras + recepção) AUDITÓRIO B	Retreinamento apenas com as selecionadas (todos) (6 entrevistadoras + recepção) REUNIÃO
<b>TARDE</b>	Bloco I - Antropometria - prática (Denise+Thaynã + Nadge) ESCOLA OU CRECHE	Bloco I - Antropometria - prática (Denise+Thaynã + Nadge) ESCOLA OU CRECHE	Início do Agendamento PILOTO (todos) (15 pessoas)	Retreinamento apenas com as selecionadas (todos) (6 entrevistadoras + recepção) AUDITÓRIO B	

#### 4 Equipe de entrevistadoras

A equipe de entrevistadoras do acompanhamento dos 24 meses foi composta inicialmente por seis entrevistadoras, sendo, posteriormente, realizada mais cinco contratações ao longo do trabalho de campo. O motivo para a chamada de mais entrevistadores consistiu na necessidade de aumentar o número de agendamentos em determinados horários considerados de maior fluxo na clínica e, ainda em virtude de três entrevistadoras terem deixados do seu término por optarem por outras oportunidades de emprego.

A relação das entrevistadoras participantes do acompanhamento dos 24 meses bem como as respectivas datas de entrada e saída do campo está contemplada no quadro abaixo.

**Quadro 5.** Entrevistadoras que fizeram parte da equipe do acompanhamento dos 24 meses.

Entrevistadora	Entrada no campo*	Saída do campo**
Aline Monteiro	26/12/2016	21/07/2017
Ana Santos	26/12/2016	15/12/2017
Bruna Borba	05/04/2017	15/12/2017
Camila Bonow	03/07/2017	15/12/2017
Clenice Moreira	26/12/2016	15/12/2017
Fernanda Bastos	26/12/2016	15/12/2017
Keti Moreira	26/12/2016	15/12/2017
Juliana Peil	24/07/2017	31/08/2017
Larissa Mota	26/12/2016	15/12/2017
Marina Silveira	10/02/2017	02/08/2017
Michele Caruccio	09/08/2017	15/12/2017

\* Data da primeira entrevista realizada;

\*\* Data da última entrevista realizada

## **5 Plantões**

Os plantões deste acompanhamento foram de inteira responsabilidade dos doutorandos que supervisionaram o trabalho de campo. Através de escala alternadas, incluindo os finais de semana e feriados (Figura 12), cada doutorando foi responsável pela tomada de decisões no dia do seu plantão. Além de contribuir para o bom andamento do campo, diariamente era enviado pelo doutorando de plantão um relatório via e-mail para os coordenadores e supervisores, contendo informações a respeito de entrevistas pendentes, assim como recusas e/ou informações relevantes que tenham ocorrido durante o plantão. Frente a outras demandas eram feitos também os encaminhamentos necessários (treinamentos, descarrego de dados, etc).

E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE
	<b>OUTUBRO</b>																									
	S	T	Q	Q	S	S	S	T	Q	Q	S	S	S	T	Q	Q	S	S	S	T	Q	Q	S	S	S	T
	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13	14	16	17	18	19	20	21	23	24	25	26	27	28	30	31
Andreia Hartwig	F	F	F	P	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	F	F	F	F	F	F	F	P	F	F	F
Bárbara Lutz	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	F	F	F	P
Bernando	F	F	PM	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	PM	F	P	F	P	P	F	F	F	F	F	F	F
Lina Moron	F	F	F	F	PM	F	F	P	F	F	P	F	F	F	F	F	PM	F	F	PM	F	F	F	F	PM	F
Luiz Alexandre	P	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
Nàdege Jacques	F	P	F	F	F	F	PM	F	PM	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
Rafaela Martins	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	F
Gustavo Jaeger	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
Laísa	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	PT	F	F	F	F	F	F	F	PT	F
Priscila Weber	F	F	PT	F	PT	P	PT	F	PT	F	F	F	F	PT	F	F	F	F	F	F	PT	F	F	F	F	F
Mariane Dias	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	F	F	F

Figura 12. Ilustração da escala de plantões referente ao mês de outubro de 2017.

## **6 Logística da coleta de dados**

Para o acompanhamento dos 24 meses das crianças pertencentes a coorte de 2015 as entrevistas foram realizadas na clinica localizada no Centro de Pesquisas Epidemiológicas da UFPel e quando as mães não podiam comparecer a clinica era agendada a entrevista no domicilio em horário definido pela mãe ou responsável. As entrevistas eram realizadas em salas devidamente equipada para a realização da entrevista\*. Cada entrevistadora foi selecionada com base na disponibilidade de 8h por dia, tendo a distribuição de 4h por turno (manhã e tarde). Todas entrevistadoras possuíam devida identificação, portando crachá e estando uniformizadas.

As entrevistas eram previamente agendadas, respeitando o período da janela de entrevista, a qual consistia em um período de trinta dias antes ou depois do aniversário de doze meses da criança. Um dia antes da entrevista, era realizada uma ligação para a confirmação da visita da entrevistadora no domicílio da mãe e criança.

Quando as entrevistas eram realizadas no domicilio a entrevistadora deveria no dia anterior ou no mesmo dia retirar no CPE os acelerômetros, kit de coleta de saliva assim como materiais de consumo (fichas impressas, lenços umedecidos, uvas-passa) que eventualmente estivessem em falta para a realização da entrevista. Entrevistas não realizadas pelas entrevistadoras eram informadas à equipe de agendamento para controle.

### **6.1 Logística do teste de desenvolvimento infantil (INTER-NDA)**

Preferencialmente o teste de desenvolvimento infantil era realizado antes da aplicação do questionário, realização da coleta de saliva e medidas antropométricas a fim de que a criança estivesse acordada e bem disposta.

Outros aspectos de logística para a aplicação do teste de desenvolvimento infantil incluíam:

a) Explicar para a mãe que seria realizada uma avaliação do desenvolvimento da criança através de atividades que a criança deveria resolver sozinha;

b) Explicar para a mãe que para algumas questões seriam feitas algumas perguntas sobre algum aspecto particular da criança e que, nesses casos, a criança não precisaria realizar nenhuma tarefa relacionada a esses itens;

c) Deixar claro para a mãe que alguns itens são para crianças de maior idade e outros para crianças de menor idade e, assim sendo, haveria alguns itens que a criança com idade entre 22 e 26 meses não seria capaz de responder, portanto, ela não deveria se preocupar caso a criança não conseguisse fazer;

d) Explicar para a mãe que avaliação deveria ser feita com o mínimo de interferência de possíveis fatores que afetariam a avaliação do desenvolvimento da criança. Dessa forma, a televisão deveria ser desligada (assim como outros aparelhos eletrônicos) e ela deveria permanecer junto com a criança, que deveria ficar sentada em seu colo;

e) As salas das clínica estavam equipadas com uma mesa e duas cadeiras adequadas para a aplicação do teste, a criança não poderia ficar muito baixa ou muito alta em relação à altura da mesa, pois isso poderia influenciar no resultado da avaliação.

Antes da aplicação do teste, a entrevistadora pegava o material (questionário impresso, prancheta, caneta, e sacola com o kit), anotando os dados da mãe e da criança e escrevendo seu código e a data da aplicação do teste.

Finalmente a entrevistadora iniciava a aplicação do teste seguindo a ordem do questionário, lembrando que no caso que a criança não conseguisse fazer alguma das atividades do teste por interferência do cuidador ou do

ambiente era indicado para que a entrevistadora marcasse a opção “impossível de avaliar”, fazendo com que o item avaliado não fosse incluído para gerar o escore total do teste.

Diariamente as entrevistadoras enviavam um relatório para a supervisora do trabalho de campo, que conferia o número de testes feitos com as entrevistas agendadas. Posteriormente durante os dois dias programados para o *download* das entrevistas dos tablets, as entrevistadoras levavam todos os questionários para sua revisão. As figuras 18 e 19 mostram como era realizado o teste.

Assim que resolvidas as inconsistências, os questionários eram agrupados em lotes e enviados para dupla digitação no software EpiData. A dupla digitação era realizada por bolsistas e voluntários de iniciação científica.

Foram consideradas como perdas da avaliação do desenvolvimento infantil as crianças cujas mães não foram entrevistadas presencialmente. Como critérios de exclusão, as crianças com alguma incapacidade física relatada pela mãe ou responsável não foram avaliadas no componente de desenvolvimento infantil (malformação congênita, síndrome de Down). Nos casos em que no dia da visita a criança se encontrava indisposta por alguma doença (febre, diarreia, resfriado) a entrevistadora marcava uma nova data para realizar o teste, considerando ainda a janela de entrevista de sete dias.

Periodicamente era conferido o estado do material que compunha o kit do desenvolvimento infantil e a cada quatro meses era realizado um re-treinamento do protocolo de aplicação do teste de desenvolvimento infantil.

Semanalmente, junto ao controle de qualidade geral da coorte, 5 questões do NDA eram reaplicadas às entrevistadas sorteadas para verificar a consistência dos dados.



**Figura 13.** Aplicação do NDA

## **6.2 Logística da coleta de saliva**

Preferencialmente a coleta de saliva era realizada após a aplicação do teste de desenvolvimento infantil e antes da aplicação do questionário, devendo a criança estar em jejum por pelo menos 30 minutos antes da coleta.

Outros aspectos de logística para a coleta de incluíam:

a) Explicação sobre a coleta aos responsáveis: A coleta foi explicada para os responsáveis pela criança a fim de esclarecer qualquer dúvida;

b) Preparação e organização do material: Todo o material a ser utilizado deve estar preparado para a realização da coleta da saliva. Exemplo: kit coletor, etiquetas, luvas, lixo para descarte de material, estante de suporte para tubo;

c) O kit deveria ser aberto na frente da mãe e/ou responsável, ser manuseado com luvas tomando sempre o cuidado de não contaminar a amostra enquanto mantém comunicação com a mãe ou criança;

d) Ao final do turno de trabalho as entrevistadoras deveriam levar as amostras devidamente etiquetadas com os dados da criança juntamente com suas folhas identificação de coleta para o laboratório do CPE, onde elas serão armazenadas a temperatura ambiente ou resfriadas até o processamento.

### **6.3 Logística antropometria**

Preferencialmente as medidas antropométricas eram realizadas após a aplicação do questionário a fim de evitar maiores estresses na criança.

Outros aspectos de logística para a coleta de incluíam:

- a) A criança deveria estar despida ou com o mínimo de roupa possível para ambas as medidas de peso e comprimento;
- b) Como a medida de peso foi realizada com a criança no colo da mãe, esta também deveria estar com o mínimo de roupa possível e descalça;

### **6.4 Logística acelerometria**

Após a realização da entrevista e demais procedimentos, as entrevistadoras realizavam a leitura e explicação das instruções de uso do acelerômetro, no acompanhamento dos 24 meses o acelerômetro foi colocado na criança e na mãe.

Os cuidados com o acelerômetro incluem:

- a) Cuidados com a pele do bebê (secagem após imersão em água);
- b) Explicação sobre o aparelho e dados de contato para emergências;
- c) As entrevistadoras foram orientadas a colocar o acelerômetro no punho esquerdo dos bebês e com o botão de fechamento voltado para os dedos. A pulseira fixada com o auxílio da mãe, solicitando que a mesma segure a criança sentada no colo, segurando o braço esquerdo e mão esquerda da criança firmemente a fim de facilitar a colocação do aparelho;
- d) Para as mães foi recomendada a utilização do acelerômetro no punho não dominante;
- e) O tempo de uso foi de três dias para a criança e sete dias para a mãe, após os sete dias de uso era agendado um turno para que um motoboy recolhesse o acelerômetro no domicílio da criança.

\*Materiais para coleta de dados

- Crachá e carteira de identidade;
- Uniforme: camiseta/moletom;
- Mochila contendo todos os materiais de coleta (balança, antropômetro infantil, kit de coleta de saliva, acelerômetro e kit do nda);
- Tablet (sempre com bateria suficiente para as entrevistas do dia), capa de proteção e carregador;
- Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE); (Apêndice I)
- Manual de instruções;
- Questionários impressos;
- Caneta, lápis, borracha, apontador, prancheta;
- Vales-transportes;
- Diário de campo;
- Presentes para os bebês (jogo da memória);
- Lenço umedecido, álcool em gel, papel toalha;
- Telefone celular e carregador (de cada entrevistadora).

## **7 Logística de reversão de recusas**

Após a identificação de uma recusa, algumas estratégias foram aplicadas com o intuito de reverter o posicionamento inicial da mãe e/ou responsável da não participação no acompanhamento. A primeira estratégia foi a realização de uma ligação telefônica por uma pessoa específica da equipe (Maria da Graça) onde era explicado a importância do estudo. Caso a mãe continuasse não aceitando participar do estudo, como segunda estratégia, era realizada uma visita ao domicílio na tentativa de convencer a mãe da importância da participação no estudo. Após estas tentativas era decidido pela coordenação se o caso deveria ser considerado uma recusa definitiva.

## **8 Download das entrevistas**

As entrevistas eram descarregadas por turnos diariamente pelo doutorando de plantão, nesta mesma ocasião as entrevistadoras relatavam as possíveis pendências a serem solucionadas no banco de dados. Essas pendências eram anotadas em uma planilha específica para cada dia de descarrego. Além das pendências, as entrevistadoras nestes dias buscavam materiais para as próximas entrevistas, entregavam os termos de consentimento e, eventualmente, relatavam as peculiaridades de cada entrevista.

## **9 Inconsistências**

Para verificar as inconsistências no banco de dados foi aplicada a seguinte rotina no acompanhamento dos doze meses:

- (1) Elaboração do mapa de inconsistências;
- (2) Aplicação do *Do-file* no banco de dados;
- (3) Construção de uma planilha com as inconsistências geradas;
- (4) Checagem semanal com as entrevistadoras;
- (5) A planilha com as soluções das inconsistências era então encaminhada para o responsável pelas modificações diretas no banco de dados.

## **10 Reuniões**

No acompanhamento dos 24 meses foram realizadas reuniões semanais entre a equipe, incluindo coordenadores, supervisores do trabalho de campo e secretárias, a fim de discutir e encaminhar resoluções para as pendências observadas durante o trabalho de campo. Pautas sempre presentes nessas reuniões foram: a avaliação do controle de qualidade a cada 15 dias, o acompanhamento do número de entrevistas do trabalho de campo e, ainda, o feedback dos supervisores do trabalho de campo, neste caso os doutorandos, acerca do desempenho das entrevistadoras. Ainda, foram realizadas, periodicamente, reuniões entre a equipe de coordenação e supervisão e entrevistadoras. Todas as reuniões aconteceram nas dependências do Centro de Pesquisas Epidemiológicas e foram previamente agendadas, a fim de não prejudicarem os horários de trabalho e realização de entrevistas.

## 11 Controle de Qualidade

Neste acompanhamento o controle de qualidade (CQ) foi realizado através de ligações telefônicas. O questionário de CQ era composto por 22 questões, realizado por uma entrevistadora devidamente treinada para essa função. Quinzenalmente eram realizados sorteios sistemáticos em 20% da amostra para a realização do CQ, tendo uma margem de segurança de 10% para aqueles casos em que não se conseguia contato com as mães. Do total de 20%, eram realizados 10% dos Ids sorteados. A proporção de controles de qualidade realizados por cada entrevistadora e de entrevistas realizadas por telefone e domiciliares foram monitoradas ao longo do ano e podem ser observadas nas tabelas 1 e 2, respectivamente. Os tempos de duração das entrevistas, por entrevistadora, estão descritos na tabela 3 e questões avaliativas e estatística kappa estão descritos nas tabelas 4 e 5. Foram realizadas 383 entrevistas de controle de qualidade. Quinzenalmente o controle de qualidade era apresentado e discutido nas reuniões gerais da Coorte de 2015. A doutoranda Andréia Hartwig era responsável pela confecção do relatório do CQ, o qual era dividido em “banco parcial” o qual incluía as informações mais atuais (últimos 15 dias) e “banco geral” que continha todos os CQs do acompanhamento até o momento. A doutoranda gerava o banco de dados do controle de qualidade no formato excel a partir dos questionários digitados no programa EpiData versão 3.1 e realizava um merge do banco de dados do acompanhamento dos 24 meses no programa STATA versão 12.0.

Quando se verificava algum problema nas questões avaliativas da qualidade da entrevista (Tabela 4) a doutoranda responsável pelo controle de qualidade entrava em contato com a entrevistadora responsável, e nos casos em que não eram esclarecidas as dúvidas entrava-se em contato com a mãe participante da pesquisa para investigar. Nesta mesma tabela é possível observar um grande número de mães que não foram avisadas do acompanhamento dos 48 meses. Com isso, imediatamente as entrevistadoras foram informadas do problema e orientadas a sempre esclarecer a data do próximo acompanhamento. Além disso, é possível verificar que na questão referente a pontualidade da entrevistadora algumas respostas foram negativas. Esse problema ocorreu, pois em algumas situações específicas de entrevista residencial, a entrevistadora não encontrou o endereço residencial e despendeu um tempo para isso, gerando o

atraso. Já em outras situações, houve momentos em que as mães que estavam agendadas em um determinado horário, acabavam chegando mais cedo ao centro de pesquisa, gerando o possível atraso, visto que a equipe estava seguindo a logística do acompanhamento estava realizando outras entrevistas. Com relação aos brindes, algumas vezes as entrevistadoras esqueciam-se de levar junto com o restante do material, nesses casos, contatava-se a mãe participante da pesquisa e agendava-se um horário para a entrega do brinde que foi esquecido, que muitas vezes foi feito junto ao responsável pela coleta dos acelerômetros. Na tabela 5 verifica-se o índice de concordância (Kappa) das entrevistas. Neste momento, quando se verificava que uma entrevistadora possuía mais de uma inconsistência em uma mesma entrevista, entrava-se em contato com essa mãe aplicando novamente o questionário, solicitando que a mesma responde-se de acordo com o que relatou no dia da entrevista, verificava-se o possível equívoco na resposta do controle de qualidade. Nota-se um grande número de inconsistências nas questões referentes a criança já ter internado em hospital desde os 12 meses, se a mãe fumou depois que a criança completou 12 meses, se a mãe, se a mãe trabalhou fora de casa após a criança ter completado 12 meses e se a mesma tem marido ou companheiro. Nos três primeiros casos o que pode ter ocorrido é que as mães podem ter se equivocado no período referente à resposta, que era após os 12 meses da criança. Apesar delas sempre serem alertadas a responder conforme o dia da entrevista, algumas podem ter respondido referente a um período anterior aos 12 meses. Já no último caso, que diz respeito à mãe ter marido ou companheiro as mesmas podem ter se equivocado com as definições de marido e companheiro no dia da entrevista ou no dia da aplicação do controle de qualidade, visto que muitas podem não ter o registro civil da união e com isso ocorrer as respostas diferentes.

**Tabela 1.** Proporção de controle de qualidade por entrevistadora.

<b>Entrevistadora</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Total	383	100,0
1- Ana Dias	52	13,6
2- Aline Monteiro	32	8,4
3- Clenice Moreira	45	11,8
4- Fernanda Bastos	52	13,6
5- Keti Moreira	46	12,0
6- Larissa Mota	51	13,4
7- Marina Silveira	32	8,4
9- Bruna Borba	34	8,9
10- Camila Bonow	16	4,2
11- Juliana Peil	10	2,6
12- Michele Carúcio	13	3,4

**Tabela 2.** Proporção de entrevistas de controle de qualidade realizadas por telefone ou no domicílio.

	n	%
Domicílio	90	23.5
Clínica	293	76.5

**Tabela 3.** Tempo de duração da entrevista em minutos.

Entrevistadora	Média	Amplitude
Total	81.7	30-210
1- Ana Dias	77.9	40-200
2- Aline Monteiro	74.0	40-120
3- Clenice Moreira	90.6	40-210
4- Fernanda Bastos	84.8	30-180
5- Keti Moreira	78.9	40-120
6- Larissa Mota	74.8	30-130
7- Marina Silveira	85.0	60-130
9- Bruna Borba	95.0	60-120
10- Camila Bonow	75.0	60-120
11- Juliana Peil	73.0	40-90
12- Michele Carúcio	81.5	60-120

**Tabela 4.** Questões avaliativas da qualidade da entrevista.

<b>Entrevistadora</b>	<b>Não veio até a clínica/recebeu visita da entrevistadora</b>	<b>A entrevistadora não foi pontual</b>	<b>Mãe não foi bem tratada pela entrevistadora</b>	<b>Não sabe da visita dos 4 anos</b>	<b>Mãe não foi pesada</b>	<b>Criança não foi pesada junto</b>	<b>Não usou cotonete para coletar saliva</b>	<b>Não recebeu brinde</b>
<b>N discordantes (%)</b>	0 (0.0)	6 (1.5)	0 (0.0)	34 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.6)
1- Ana Dias				5 (9.6)				1 (1.9)
2- Aline Monteiro				5 (15.6)				1 (3.1)
3- Clenice Moreira		1 (2.2)		1 (2.2)				
4- Fernanda		1 (1.9)		2 (3.8)				
5- Ketli Moreira		2 (4.3)						1 (2.1)
6- Larissa Mota		1 (2.0)		9 (17.6)				3 (5.9)
7- Marina Silveira				1 (3.2)				
9- Bruna Borba		1 (2.9)		6 (17.6)				
10- Camila Bonow				1 (6.3)				
11- Juliana Peil				4 (40.0)				
12- Michele								

**Tabela 5.** Concordância (Kappa) entre as variáveis do banco do CQ e banco do acompanhamento.

Entrevistadora	Criança chupa bico	Criança já internou em hospital desde os 12 meses	Criança já teve pontada ou pneumonia	Mãe fumou depois que a criança completou 12 meses	Mãe tem marido ou companheiro	Mãe trabalhou fora de casa desde que a criança completou 12 meses	Engravidou depois que a criança nasceu
N discordantes (%)	5 (1.3)	20 (5.2)	9 (2.3)	11 (2.9)	10 (2.6)	30 (7.8)	0 (0.0)
Kappa	0.96	0.69	0.76	0.91	0.86	0.82	1.00
1- Ana Dias	2 (3.8)	3 (5.7)	2 (3.8)	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (1.9)	
2- Aline Monteiro	1 (3.1)	3 (9.3)	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (3.1)	2 (6.2)	
3- Clenice Moreira		2 (4.4)		1 (2.2)	1 (2.2)	5 (11.1)	
4- Fernanda		4 (7.7)	2 (3.8)	1 (1.9)		6 (11.5)	
5- Ketí Moreira		1 (2.1)			4 (8.7)	1 (2.1)	
6- Larissa Mota		3 (5.9)	2 (3.9)	3 (5.8)		5 (9.8)	
7- Marina Silveira		3 (9.7)		1 (3.2)		4 (12.9)	
9- Bruna Borba	2 (5.9)	1 (2.9)		1 (2.9)	1 (2.9)	3 (8.8)	
10- Camila Bonow			1 (6.3)	2 (12.5)		1 (6.3)	
11- Juliana Peil						2 (20.0)	
12- Michele			1 (7.7)		1 (7.7)		

## 12 Presentes para as crianças

Após a aplicação do questionário de pesquisas e da realização do INTER-NDA, coleta de saliva e das medidas, na mãe e na criança, a entrevistadora entregou para a mãe uma lembrança da Coorte de 2015. O presente era um jogo de memória personalizado com o logo da Coorte de 2015 (Figura 20).



**Figura 14.** Brinde para a criança

## 13 Uniformes

No início do trabalho de campo foram disponibilizados jalecos para serem utilizados nas entrevistas realizadas na clínica, para as entrevistas realizadas nos domicílios foram fornecidas camisetas com o logo da coorte para identificação das mesmas, além do crachá.

## 14 Números finais do acompanhamento dos 12 meses

No acompanhamento dos 24 meses, foram realizadas 4.014 entrevistas, de 4.211 elegíveis para o acompanhamento. O total de perdas no período foi de 92 e 105 de recusas. Por fim, o percentual de acompanhamento foi de 95,4% [(entrevistados + óbitos do nascimento aos 24 meses) / total de crianças do Perinatal). Seguem também as taxas de resposta do acompanhamento dos 24 meses:

**Taxa do perinatal** = Entrevistados no PERI / (Elegíveis - FM) = 4280 / (4387 - 49) = 98.7%.

**Taxa dos 3 meses** = (Entrevistados + Óbitos) / total da coorte = (4110 + 51) / 4280 = 0.972196 = 97.2%.

**Taxa dos 12 meses** = (Entrevistados + Óbitos) / total da coorte = (4018 + 64) / 4280 = 0.953972 = 95.4%.

**Taxa dos 24 meses** = (Entrevistados + Óbitos) / total da coorte = (4014 + 69) / 4275 = 0.953972 = 95.4%.

A descrição detalhada dos números pode ser observada na Tabela 6.

**Tabela 6.** Números finais do acompanhamento dos 12 meses da coorte de 2015

	JAN	FEV	MAR	ABR	MAI	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	NOV	DEZ	TOTAIS
Elegíveis (baseado nos RP's, revisado com os registros da SMS)	365	349	393	385	359	365	392	367	326	370	330	386	4387
Perdas do Perinatal	3	1	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	7
Recusas (planilha excel)	8	9	9	3	4	5	7	1	0	4	1	0	51
FM (estudo de Morbi/mortalidade)	6	3	5	8	5	5	2	1	6	2	6	5	54
Total entrevistado Perinatal (SEM FM)	348	336	379	374	350	355	381	365	320	364	322	381	4275
Óbitos (0-3 meses) (estudo de Morbi/mortalidade)	2	3	6	3	2	6	1	1	8	4	2	8	46
Total elegível para os 3M	346	333	373	371	348	349	380	364	312	360	320	373	4229
Perdas aos 3 Meses	5	0	2	3	3	2	3	6	3	3	6	10	46
Recusas aos 3 Meses	5	5	1	5	3	4	5	10	8	9	12	6	73
Entrevistado aos 3 Meses (deve ser igual ao estimado)	336	328	370	363	342	343	372	348	301	348	302	357	4110
Estimado aos 3M	336	328	370	363	342	343	372	348	301	348	302	357	4110
Óbitos (3 aos 12 meses)	1	0	2	0	1	0	3	2	0	0	2	2	13
Total elegível para os 12M	345	333	371	371	347	349	377	362	312	360	318	371	4216
Perdas aos 12 meses	11	4	10	14	10	9	7	9	10	10	15	8	117
Recusas aos 12 meses	10	3	1	5	4	3	8	8	10	6	8	15	81
Entrevistado aos 12 Meses (deve ser igual ao estimado)	324	326	360	352	333	337	362	345	292	344	295	348	4018
Estimado aos 12 meses	324	326	360	352	333	337	362	345	292	344	295	348	4018
Óbitos (12 aos 24 meses)	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	5
Total elegível para os 24M	345	333	370	370	346	349	377	361	311	360	318	371	4211
Perdas aos 24 meses	11	7	4	8	7	7	13	11	9	5	8	2	92
Recusas aos 24 meses	7	4	6	3	6	9	11	9	7	12	11	20	105
Entrevistado aos 24 Meses (deve ser igual ao estimado)	327	322	360	359	333	333	353	341	295	343	299	349	4014
Estimado aos 24 meses	327	322	360	359	333	333	353	341	295	343	299	349	4014

Fechamento - atualizacão	17/jan												
Taxa de acompanhamento 24 meses	94,8	96,7	97,4	97,1	96,3	95,5	93,7	94,5	95,0	95,3	94,1	94,2	95,4
Taxa acompanhamento 12 meses	94,0	97,9	97,1	94,9	96,0	96,6	96,1	95,3	93,8	95,6	92,9	94,0	95,4
Óbitos registrados após os 24 meses			1										

## Apêndice

### Programa de Pós-graduação em Epidemiologia

#### Acompanhamento aos 24 meses de idade da Coorte de Nascimentos de 2015



#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – MÃE ou RESPONSÁVEL

*Bom dia/ Boa tarde! Novamente estamos lhe procurando. Todas as mães de bebês nascidos em Pelotas no ano de 2015, residentes na cidade e no bairro Jardim América (Capão do Leão), estão sendo convidadas a participar do estudo “Coorte de nascimentos de Pelotas de 2015”, agora na idade de 2 anos de seus filhos. Nosso estudo tem novamente seus objetivos e procedimentos, que lhe serão apresentados agora e para que a(o) Sra.(Sr.) possa conhecê-los, aceitar ou recusar a participar total ou parcialmente. São eles:*

**Objetivos do projeto:** *Avaliar a influência de aspectos da gestação, parto e anos iniciais de vida sobre a saúde ao longo dos anos; Identificar todas as internações, óbitos e suas causas, de modo a investigar como estas poderiam ter sido evitadas; Avaliar a influência de marcadores genéticos e alterações químicas normais no DNA sobre o desenvolvimento infantil e a saúde da criança.*

**Procedimentos:** *Assim como fizemos em acompanhamentos anteriores deste estudo (no hospital e duas vezes no domicílio), agora, aos 24 meses, você está sendo convidada(o) a vir na clínica com seu(sua) filho(a), onde responderá a um questionário sobre aspectos da vida e de saúde de vocês e serão medidos e pesados. Vocês também serão convidados a utilizar um aparelho similar a um relógio de pulso (chamado de acelerômetro) que serve para medir apenas os seus movimentos corporais.*

*Também aos 24 meses, está programada a coleta de saliva de seu(sua) filho(a) para exames que permitirão avaliar características relativas ao crescimento e saúde das crianças. A coleta é bem simples, não causa qualquer dor, pois ela é coletada com um tipo de cotonete, que se passa na parte de dentro da bochecha. Essa saliva será armazenada em local adequado e seguro, no Centro de Pesquisas Epidemiológicas. Com ela serão realizados exames que objetivam identificar alguns marcadores genéticos e alterações químicas normais no DNA da criança. Como as análises são demoradas e caras, não esperamos ter resultados antes de dois anos. Informamos ainda que eles poderão ser realizados em laboratórios fora do Brasil, caso os pesquisadores consigam financiamentos e que qualquer análise decorrente da saliva, que não esteja prevista, só se realizará com aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa e/ou com seu consentimento, se encontrarmos a Sra (o Sr.). Informamos que não será realizado teste de paternidade.*

**Riscos e desconforto:** Este projeto envolve entrevistas, medidas de peso e altura, utilização de um acelerômetro e coleta de saliva que possuem riscos mínimos, ou seja, os únicos desconfortos que podem ocorrer são devido a um empenho seu em participar do estudo (deslocamento até a clínica, por exemplo). A Sra. (o Sr.) pode, a qualquer momento, interromper a entrevista ou mesmo desistir da participação na pesquisa. Da mesma forma, pode interromper o uso do acelerômetro ou optar por não colocar o aparelho. Uma vez detectado algum problema de saúde, a Sra (o Sr.) será avisada(o) e aconselhada(o) a consultar um profissional de saúde.

**Benefícios:** A participação nesse estudo poderá trazer benefícios indiretos à mãe e à criança no futuro pois os nossos resultados poderão ser usados para ajudar na prevenção de doenças comuns como diabetes, doenças do coração, hipertensão, entre outras. Os testes com a saliva não objetivam diagnosticar doenças.

**Participação voluntária:** A participação no estudo deve ser voluntária. A(O) Sra.(Sr.) pode deixar de participar a qualquer momento, sem ter que dar qualquer justificativa para tal e sem que isso lhe traga qualquer prejuízo.

**Despesas:** Não há nenhum gasto, despesa, nem qualquer outra responsabilidade material ao participar deste estudo.

**Sigilo:** Após a entrevista, as informações coletadas serão utilizadas sem que seu nome ou de seu(sua) filho(a) seja identificado em todas as etapas deste estudo. Todas as informações serão identificadas por um código numérico e serão utilizadas exclusivamente para essa pesquisa. A identificação, endereço e telefone só serão utilizados para contatos visando futuras entrevistas. Em nenhuma hipótese, informação que permita identificação das pessoas será repassada a outros. Todos os resultados do estudo serão apresentados de forma conjunta, falando de forma geral sobre a população em estudo.

Este estudo foi aprovado pelos Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Educação Física (telefone: 3273.2752) e da Faculdade de Medicina da UFPEL (telefone: 3284.4960). A Sra. (O sr.) ficará com uma cópia deste documento, com o nosso telefone e endereço (escrito no final dessa página) e poderá nos procurar para tirar dúvidas em qualquer momento. Sua assinatura a seguir significa que você entendeu todas as informações e concorda em participar.

Por favor, gostaríamos que a Sra. (o Sr.) assinalasse abaixo quais os procedimentos que concorda fazer e que seu(sua) filho(a) faça, agora aos 24 meses:

*MÃE/RESPONSÁVEL:*

- Questionário*
- Medida de peso*
- Acelerômetro (relógio que mede movimentos)*

*FILHO(A):*

- Teste de avaliação de desenvolvimento infantil*
- Coleta de Saliva*
- Medidas (peso, comprimento e perímetro cefálico)*
- Acelerômetro (relógio que mede movimentos)*

*Contato: Programa de Pós-graduação em Epidemiologia Faculdade de Medicina*

*Universidade Federal de Pelotas*

*Telefone:(53)3284-1300*

*Pesquisador responsável: Prof. Pedro Curi Hallal*

Recebi as explicações sobre o estudo registradas neste Termo de Consentimento. Tive oportunidade de esclarecer minhas dúvidas, sendo que todas as minhas perguntas foram respondidas claramente. Declaro estar de acordo em participar voluntariamente deste estudo, autorizando acesso às informações referente a mim e a criança, sabendo que tenho o direito de deixar de participar a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou perda de qualquer direito.

\_\_\_\_\_  
Nome da mãe ou responsável

\_\_\_\_\_  
Nome do bebê

\_\_\_\_\_  
Assinatura da mãe ou responsável

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Entrevistadora



**Acompanhamento aos 24 meses de idade da Coorte de Nascimentos de 2015**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – MÃE ou RESPONSÁVEL**

*Bom dia/ Boa tarde! Novamente estamos lhe procurando. Todas as mães de bebês nascidos em Pelotas no ano de 2015, residentes na cidade e no bairro Jardim América (Capão do Leão), estão sendo convidadas a participar do estudo “Coorte de nascimentos de Pelotas de 2015”, agora na idade de 2 anos de seus filhos. Nosso estudo tem novamente seus objetivos e procedimentos, que lhe serão apresentados agora e para que a(o) Sra.(Sr.) possa conhecê-los, aceitar ou recusar a participar total ou parcialmente. São eles:*

**Objetivos do projeto:** *Avaliar a influência de aspectos da gestação, parto e anos iniciais de vida sobre a saúde ao longo dos anos; Identificar todas as interações, óbitos e suas causas, de modo a investigar como estas poderiam ter sido evitadas; Avaliar a influência de marcadores genéticos e alterações químicas normais no DNA sobre o desenvolvimento infantil e a saúde da criança.*

**Procedimentos:** *Assim como fizemos em acompanhamentos anteriores deste estudo (no hospital e duas vezes no domicílio), agora, aos 24 meses, você está sendo convidada(o) a vir na clínica com seu(sua) filho(a), onde responderá a um questionário sobre aspectos da vida e de saúde de vocês e serão medidos e pesados. Vocês também serão convidados a utilizar um aparelho similar a um relógio de pulso (chamado de acelerômetro) que serve para medir apenas os seus movimentos corporais.*

*Também aos 24 meses, está programada a coleta de saliva de seu(sua) filho(a) para exames que permitirão avaliar características relativas ao crescimento e saúde das crianças. A coleta é bem simples, não causa qualquer dor, pois ela é coletada com um tipo de cotonete, que se passa na parte de dentro da bochecha. Essa saliva será armazenada em local adequado e seguro, no Centro de Pesquisas Epidemiológicas. Com ela serão realizados exames que objetivam identificar alguns marcadores genéticos e alterações químicas normais no DNA da criança. Como as análises são demoradas e caras, não esperamos ter resultados antes de dois anos. Informamos ainda que eles poderão ser realizados em laboratórios fora do Brasil, caso os pesquisadores consigam financiamentos e que qualquer análise decorrente da saliva, que não esteja prevista, só se realizará com aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa e/ou com seu consentimento, se encontrarmos a Sra (o Sr.). Informamos que não será realizado teste de paternidade.*

**Riscos e desconforto:** *Este projeto envolve entrevistas, medidas de peso e altura, utilização de um acelerômetro e coleta de saliva que possuem riscos mínimos, ou seja, os únicos desconfortos que podem ocorrer são devido a um empenho seu em participar do estudo (deslocamento até a clínica, por exemplo). A Sra. (o Sr.) pode, a qualquer momento, interromper a entrevista ou mesmo desistir da participação na pesquisa. Da mesma forma, pode interromper o uso do acelerômetro ou optar por não colocar o aparelho. Uma vez detectado algum problema de saúde, a Sra (o Sr.) será avisada(o) e aconselhada(o) a consultar um profissional de saúde.*

**Benefícios:** A participação nesse estudo poderá trazer benefícios indiretos à mãe e à criança no futuro pois os nossos resultados poderão ser usados para ajudar na prevenção de doenças comuns como diabetes, doenças do coração, hipertensão, entre outras. Os testes com a saliva não objetivam diagnosticar doenças.

**Participação voluntária:** A participação no estudo deve ser voluntária. A(O) Sra.(Sr.) pode deixar de participar a qualquer momento, sem ter que dar qualquer justificativa para tal e sem que isso lhe traga qualquer prejuízo.

**Despesas:** Não há nenhum gasto, despesa, nem qualquer outra responsabilidade material ao participar deste estudo.

**Sigilo:** Após a entrevista, as informações coletadas serão utilizadas sem que seu nome ou de seu(sua) filho(a) seja identificado em todas as etapas deste estudo. Todas as informações serão identificadas por um código numérico e serão utilizadas exclusivamente para essa pesquisa. A identificação, endereço e telefone só serão utilizados para contatos visando futuras entrevistas. Em nenhuma hipótese, informação que permita identificação das pessoas será repassada a outros. Todos os resultados do estudo serão apresentados de forma conjunta, falando de forma geral sobre a população em estudo.

Este estudo foi aprovado pelos Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Educação Física (telefone 3273.2752) e da Faculdade de Medicina da UFPEL (telefone: 3284.4960). A Sra. (O sr.) ficará com uma cópia deste documento, com o nosso telefone e endereço (escrito no final dessa página) e poderá nos procurar para tirar dúvidas em qualquer momento. Sua assinatura significa que você entendeu todas as informações e concorda em participar.

**Contato:** Programa de Pós-graduação em Epidemiologia  
Faculdade de Medicina  
Universidade Federal de Pelotas Telefone: (53) 3284-1300  
Pesquisador responsável: Prof. Pedro Curi Hallal