

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS
DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA MÉDICA**

**TESE DE DOUTORADO
SEMÉIA DE OLIVEIRA CORRAL**

**OBESIDADE INFANTIL: *OVERVIEW OF REVIEWS* E ESTUDO OBSERVACIONAL
ENVOLVENDO CRIANÇAS DO INTERIOR DO RIO GRANDE DO SUL**

**Porto Alegre
2015**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

SEMÉIA DE OLIVEIRA CORRAL

**PROGRAMAÇÃO METABÓLICA E OBESIDADE: *OVERVIEW OF REVIEWS* E ESTUDO
OBSERVACIONAL ENVOLVENDO CRIANÇAS DO INTERIOR DO RIO GRANDE DO
SUL**

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande de Sul – PUCRS, como requisito à obtenção do título de Doutor em Medicina e Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Bodanese

Porto Alegre

2015

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
(CIP)

SEMÉIA DE OLIVEIRA CORRAL

**PROGRAMAÇÃO METABÓLICA E OBESIDADE: *OVERVIEW OF REVIEWS* E ESTUDO
OBSERVACIONAL ENVOLVENDO CRIANÇAS DO INTERIOR DO RIO GRANDE DO
SUL**

Tese apresentada como requisito para obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Aprovada em: 31 de março de 2015

Banca Examinadora:

Prof. Dr. João Carlos Batista Santana – UFRGS

Profa. Dra. Clarissa Garcia Rodrigues – IC-FUC

Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto – PUCRS

Prof. Dr. Mario Wiehe – PUCRS

Prof. Dr. José Vicente Noronha Spolidoro – PUCRS (Suplente)

DEDICATÓRIA

Ao meu amado pai, Remy Affonso (in memorian), médico pediatra zeloso e competente; pai carinhoso que sempre demonstrou amor e cuidado, sendo exemplo de coragem, força e determinação até o último momento de sua vida.

A minha irmã Maura (in memorian), para sempre em minha memória e em meu coração.

A minha mãe Loiracy e meu irmão Jorge Affonso, vínculos de sangue e de vida.

Aos três homens e amores da minha vida:

Eduardo, sempre ao meu lado, acreditando e incentivando meus sonhos. Anos de felicidade ao lado dos nossos filhos maravilhosos e abençoados, David e Henrique.

A Deus, minha eterna gratidão, pelas oportunidades de tratamento e por vencer o câncer.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Luiz Carlos Bodanese, pelos ensinamentos, orientação, educação e paciência em todo caminho percorrido.

Ao Dr. Manoel Luiz Pitrez Filho, e Dr. João Carlos Santana, por compartilharem o banco de dados e pelas inúmeras sugestões oriundas das reuniões do serviço pediatria, qual tive a honra de participar e que muito agregaram a esta tese.

A Rosa Homem, pela competência, ajuda incansável em todos os momentos de necessidade, durante todos estes anos.

A Dra. Neide Maria Bruscato, responsável pelo projeto Veranópolis, e coordenadora do Centro de Pesquisa nessa cidade, pela disponibilidade, atenção, e colaboração na coleta de dados deste estudo.

A Dra. Daniela Benzano pelo apoio nas análises estatísticas e por criar um ambiente leve, agradável e prazeroso durante as consultorias.

Ao Ernesto Carlos Amaral da Silva, pela atenção e educação ao orientar e redimir dúvidas referentes às normas deste Programa de Pós Graduação.

Ao meu Diretor, Dr. Jorge Hetzel, pela compreensão, apoio e confiança no dia a dia de trabalho na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

A amiga Dra. Teresa Sukiennik, por representar-me em reuniões e decisões devido minha ausência.

A amiga e colega Enfermeira Rute Somensi, pelo carinho e palavras de incentivo durante o enfrentamento do meu tratamento e da elaboração desta tese.

Aos meus médicos, Dr. Valentino Magno, Dr. Pedro Liedke, Dra. Angela Pinheiro Machado e Enfermeira Daiane Couto, não há palavras para descrever o que vocês representaram nesta jornada de um ano de tratamento. Nós vencemos.

A Dra. Clarissa Rodrigues, amiga e colega, inspiração desta tese, por dominar a metodologia de revisão sistemática, meta-análise e *overview of reviews*.

Por fim, um especial agradecimento aos pais e as crianças que participaram deste estudo.

RESUMO

Introdução: A obesidade representa uma epidemia mundial tanto em adultos como em crianças. Diversos fatores maternos e paternos parecem influenciar no peso das crianças. Além disso, sobrepeso e obesidade maternos parecem estar associados com uma série de comorbidades e desfechos negativos nos filhos.

Objetivos: Esta tese possui dois objetivos principais: (1) Realizar uma *overview of reviews*, ou seja, reunir e avaliar evidências provenientes de revisões sistemáticas e meta-análises, investigando a associação entre sobrepeso e obesidade maternos e defeitos/comorbidades nos filhos; e (2) Realizar um estudo observacional para avaliar os efeitos do sobrepeso e obesidade maternos sobre o IMC dos filhos. Secundariamente, pretende-se avaliar o impacto da diabetes melitus, diabetes gestacional, hipertensão pré-gestação e hipertensão gestacional sobre o IMC dos filhos entre 6 e 10 anos.

Métodos: Para responder aos objetivos desta tese, foram elaborados dois estudos, correspondentes aos dois objetivos citados acima. *Estudo 1: Overview of Reviews.* Buscas eletrônicas foram conduzidas nas seguintes bases de dados: PubMed, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, EMBASE and Lilacs. Não foram utilizados limites para data e idioma. Foi conduzida análise de referências e citações. Dois revisores selecionaram os estudos, extraíram dados e avaliaram a qualidade dos estudos (critérios AMSTAR) de forma independente. A qualidade da evidência foi avaliada, e foi realizada uma análise descritiva dos desfechos. *Estudo 2:* Estudo transversal aninhado a uma coorte. Foram incluídas 848 crianças com idade entre 6 e 10 anos. Foram avaliados peso, altura e índice de massa corporal (IMC) das crianças e dos pais. Foi aplicado um questionário com os pais para coleta das seguintes informações: hipertensão prévia, hipertensão durante a gestação, diabetes prévia, diabetes gestacional, escolaridade e nível socioeconômico dos pais. O estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa e os pais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados: *Estudo 1:* Sobrepeso e obesidade maternos estão associados com natimortalidade, morte fetal e infantil. Sobrepeso e obesidade leve não parecem modificar o risco geral de nascimento prematuro, e o risco de nascimento prematuro induzido foi aumentado em mulheres com sobrepeso e obesidade. Defeitos congênitos como defeito do tubo neural, espinha bífida, anomalias cardiovasculares, anomalias do septo, fenda palatina, lábio leporino e fenda palatina, atresia anorretal, hidrocefalia, e anomalias de redução de membros estão associados com sobrepeso e obesidade maternos. O risco de gastrosquise entre mães obesas foi reduzida. Não havia dados suficientes sobre os resultados do desenvolvimento neurológico, malformações anorretais em prole e risco de câncer testicular. Sobrepeso e obesidade maternos estão associados com risco de asma e chiado nos filhos, e possui impacto negativo nos cuidados imediatos pós-parto, tanto para a mãe quanto para o bebê. *Estudo 2 –* Observou-se que mães com sobrepeso e obesidade apresentam com maior frequência filhos com sobrepeso e obesidade do que mães eutróficas. A mesma relação foi identificada para os pais. Além disso, observou-se que mães que desenvolvem hipertensão durante a gestação apresentam com maior frequência filhos com sobrepeso e obesidade. Todavia, a mesma relação não foi observada quando outros fatores como diabetes pré-gestacional, diabetes gestacional e hipertensão pré-gestacional foram avaliados.

Conclusão: Sobrepeso e obesidade maternos estão associados com uma série de complicações tanto para a mãe quanto para o bebê, a curto, médio e longo prazo. Sugere-se que diretrizes para manutenção de peso de mulheres que planejam engravidar deveriam definitivamente considerar estes resultados a fim de reduzir as taxas de sobrepeso e obesidade maternas e seus desfechos negativos nos filhos.

Palavras-chave: Sobrepeso materno, obesidade materna, sobrepeso infantil, obesidade infantil, programação metabólica.

ABSTRACT

Background: Obesity represents a global epidemic in both adults and children. Several factors associated with the parents seem to affect the offspring weight. In addition, maternal overweight and obesity seem to be associated with a series of comorbidities and negative outcomes in offspring.

Objective: This thesis has two main objectives: (1) To conduct an overview of reviews, it means, to summarize the evidences from systematic reviews on the association between maternal overweight and obesity and offspring outcomes; and (2) To conduct an observational study to assess the effects of maternal overweight and obesity on offspring BMI. Secondarily, we aimed to evaluate the impact of diabetes, gestational diabetes, hypertension and gestational hypertension on the BMI of children aged between 6 and 10 years.

Methods: To address the objectives of this thesis, we conducted two studies, corresponding to the two aims mentioned above. *Study 1: Overview of Reviews.* An electronic search (from their inception date up to September 2014) was conducted in PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, EMBASE and Lilacs. Limits and restrictions for date and language were not used. We conducted an analysis of references and citation of the included systematic reviews. Two reviewers independently extracted data and assessed the methodological quality of each systematic review according to the AMSTAR criteria. Quality of evidence was evaluated, and we provide a descriptive analysis of the findings. *Study 2: Cross-sectional study derived from a cohort.* We included 848 children aged 6 to 10 years. We evaluated weight, height and body mass index (BMI) of children and parents. A questionnaire was administered to parents to collect the following information: previous hypertension, hypertension during pregnancy, previous diabetes, gestational diabetes, education and socioeconomic level of the parents. The Research Ethics Committee approved the study and the parents signed the informed consent.

Results: *Study 1:* Maternal overweight and obesity were demonstrated to be associated with stillbirth, fetal death and infant death. Being overweight or slightly obese seem to not modify the overall risk for preterm birth, the risk of induced preterm birth was increased in overweight and obese women. Congenital defects such as neural tube defect, spina bifida, cardiovascular anomalies, septal anomalies, cleft palate, cleft lip and palate, anorectal atresia, hydrocephaly, and limb reduction anomalies. The risk of gastroschisis among obese mothers was reduced. There was limited data on neurodevelopmental outcomes, anorectal malformations in offspring, and risk of testicular cancer. Maternal overweight and obesity are associated with risk of asthma and wheezing in children, and has a negative impact on the immediate postpartum care for both mother and baby. *Study 2:* We found that mothers with overweight and obesity have more often overweight and obese children than normal weight mothers. The same relationship was observed for fathers. Furthermore, it was found that mothers who develop hypertension during pregnancy have more often children with overweight and obesity. However, the association was not observed when other factors such as pre-gestational diabetes, gestational diabetes and pre-gestational hypertension were evaluated.

Conclusion: Maternal overweight and obesity are associated with a number of complications for both the mother when the baby in the short, medium and long term. It is

suggested that guidelines for weight maintenance for women who plan on becoming pregnant should definitely consider these results in order to reduce maternal overweight and obesity rates and its negative impact on children.

Keywords: maternal overweight, maternal obesity, childhood overweight, childhood obesity, metabolic programming.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma de seleção dos estudos incluídos	37
-----------------	---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características dos estudos incluídos	39
Tabela 2	Qualidade metodológicas das revisões incluídas	44
Tabela 3	Qualidade das evidências incluídas nas revisões	47
Tabela 4	Características das crianças incluídas no estudo	56
Tabela 5	Relação entre IMC materno e paterno e IMC dos filhos	58
Tabela 6	Outros fatores avaliados: hipertensão pré-gestacional, hipertensão durante a gestação, diabetes pré-gestacional, diabetes gestacional	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMSTAR	<i>A MeaSurement Tool to Assess Reviews</i> – Uma Ferramenta de Medida para Avaliação de Revisões
CDSR	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> – Base de dados da Cochrane de Revisões Sistemáticas
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
ND	Não disponível
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i> – Escala Newcastle-Ottawa
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
RR	Risco Relativo
SPSS	Software utilizado no meio científico (programa de computador)
STROBE	<i>STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology</i> – Fortalecendo os Relatórios de Estudos Observacionais em Epidemiologia
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE SÍMBOLOS

<	Menor
=	Igual
>	Maior
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
%	Por cento
g	grama
Kg	kilograma
cm	Centímetro
m	Metro
m ²	Metro quadrado

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	16
1.1.1 Justificativa do estudo	17
1.1.2 Objetivos principais	18
2 HIPÓTESES	19
3 REVISÃO TEÓRICA	20
3.1 MULTIFATORIALIDADE DA OBESIDADE	20
3.2 FATORES MATERNOS E PATERNOS E DESFECHOS NOS FILHOS	21
3.3 <i>OVERVIEW OF REVIEWS</i>	25
4 METODOLOGIA	28
4.1 <i>OVERVIEW OF REVIEWS</i>	28
4.1.1 Critérios de elegibilidade para revisões	28
4.1.2 Estratégia de busca para identificar as revisões	28
4.1.3 Coleta e análise de dados	29
4.1.3.1 Seleção de revisões	29
4.1.3.2 Extração e gerenciamento dos dados	29
4.1.4 Avaliação da qualidade metodológica das revisões incluídas	29
4.1.4.1 Qualidade das revisões incluídas	30
4.1.4.2 Qualidade das evidências incluídas nas revisões	30
4.1.5 Síntese dos resultados	30
4.2 ESTUDO OBSERVACIONAL	31
4.2.1 Delineamento do estudo	31
4.2.2 População	31
4.2.2.1 Critérios de inclusão	32
4.2.2.2 Critérios de exclusão	32
4.2.2.3 Amostra	32
4.2.3 Variáveis analisadas	32
4.2.4 Aspectos éticos	33
5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
6 RESULTADOS	37
6.1 <i>OVERVIEW OF REVIEWS</i>	37

6.1.1	Descrição das revisões incluídas	37
6.1.2	Características dos estudos incluídos	38
6.1.3	Qualidade metodológica das revisões incluídas	43
6.1.3.1	Qualidade das revisões incluídas	43
6.1.3.2	Qualidade das evidências incluídas nas revisões	46
6.1.4	Síntese dos resultados	50
6.1.4.1	Obesidade materna e natimortalidade, mortalidade fetal e infantil	50
6.1.4.2	IMC materno, nascimento prematuro e baixo peso ao nascer	51
6.1.4.3	IMC materno e defeitos congênitos de desenvolvimento	52
6.1.4.4	IMC materno e paterno e obesidade dos filhos	54
6.1.4.5	IMC materno e risco de câncer testicular	55
6.1.4.6	Obesidade materna durante a gestação, ganho de peso durante a gestação e risco de asma nos filhos	55
6.1.4.7	IMC materno e desfechos obstétricos imediatos	55
6.2	ESTUDO OBSERVACIONAL	56
6.2.1	Descrição das características das crianças incluídas no estudo	56
6.2.2	Associação entre IMC materno e paterno e IMC dos filhos	57
6.2.3	Desfechos secundários	58
7	DISCUSSÃO	60
8	CONCLUSÕES	65
	REFERÊNCIAS	66
	ANEXOS	74
	Anexo 1 – Estratégia de busca utilizada para o PubMed	75
	Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	77
	Anexo 3 – Comprovante de submissão para a revista <i>Obesity Reviews</i>	79
	Anexo 4 – Artigo submetido para a revista <i>Obesity Reviews</i>	80

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A obesidade é considerada um problema de saúde global. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a prevalência de obesidade na população mundial dobrou desde 1980 [1]. Em 2008, mais de 1,4 bilhões de adultos apresentavam-se acima do peso. Desses, cerca de 200 milhões de homens, e 300 milhões de mulheres eram obesos. Além disso, dados de 2013 demonstram que cerca de 42 milhões de crianças com idade inferior a cinco anos apresentavam sobrepeso ou obesidade [1]. No Brasil, a obesidade está presente em 23,2% das crianças e, em Porto Alegre, acomete cerca de 30,6% do mesmo público [2].

Sobrepeso e obesidade representam dois dos principais riscos de morte no mundo. Cerca de 3,4 milhões de adultos morrem a cada ano devido a complicações da doença. Adicionalmente, 44% dos casos de diabetes, 23% dos casos de doença arterial isquêmica e entre 7 e 41% dos casos de câncer são atribuíveis a sobrepeso e obesidade [1].

Primeiramente, sobrepeso e obesidade eram considerados problemas de países desenvolvidos. Todavia, dados recentes demonstram o crescimento do número de casos em países de baixa e média renda, particularmente nos centros urbanos. No contexto da obesidade infantil, em países em desenvolvimento com economias emergentes, tais como o Brasil, a prevalência de obesidade tem crescido cerca de 30% mais do que nos países desenvolvidos, demonstrando a gravidade deste cenário [1].

Sobrepeso e obesidade causam mais mortes no mundo do que desnutrição. Cerca de 65% da população mundial vive em países onde sobrepeso e obesidade causam mais óbitos que desnutrição, incluindo países de alta renda e grande parte dos países de

média renda [1]. Neste contexto epidêmico e preocupante, é de importância ressaltar – obesidade é uma doença possível de prevenção.

Para criar e implementar estratégias de prevenção de sobrepeso e obesidade para a população, é necessária a adequada compreensão dos processos fisiopatológicos envolvidos na patologia. Pesquisadores têm demonstrado que desde a vida intrauterina, diversos fatores os quais o feto e embrião são expostos, podem influenciar o desenvolvimento de distúrbios metabólicos [3].

A obesidade materna promove um ambiente genético, hormonal e bioquimicamente alterado para o desenvolvimento fetal e embrionário e influencia o crescimento fetal e desenvolvimento dos órgãos. Filhos de mães obesas parecem ter risco aumentado para morte fetal, anomalias congênitas, padrões anormais de crescimento, levando ao aumento da mortalidade perinatal. O impacto da obesidade materna se estende da vida intrauterina e neonatal para a infância, adolescência e vida adulta [4-6].

Neste contexto, o adequado entendimento dos processos envolvidos e desfechos provenientes da obesidade materna na vida dos filhos, assim como a estruturação de estratégias de prevenção, representam um importante desafio para a comunidade acadêmica e gestores na área da saúde.

1.1.1 Justificativa do estudo

Visto o aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade infantis, conforme exposto anteriormente, evidencia-se a necessidade de estudos que investiguem fatores determinantes e associados, a fim de promover iniciativas preventivas neste contexto.

Frente a isso, justifica-se a realização desta tese de doutorado, a qual coleta, reúne, interpreta e fornece evidências, por meio de dois estudos, para o adequado

entendimento da associação entre sobrepeso e obesidade maternos e desfechos nos filhos; e também dos fatores maternos e paternos associados com sobrepeso e obesidade infantis, tais como sobrepeso e obesidade paternos, hipertensão e diabetes maternos, entre outros.

1.1.2 Objetivos

Este estudo apresenta dois objetivos principais:

- Reunir e avaliar evidências provenientes de revisões sistemáticas e meta-análises, investigando a associação entre sobrepeso e obesidade maternos e defeitos/comorbidades nos filhos.
- Avaliar os efeitos do sobrepeso e obesidade maternos sobre o IMC dos filhos. Secundariamente, pretende-se avaliar o impacto da diabetes melitus, diabetes gestacional, hipertensão pré-gestação e hipertensão gestacional sobre o IMC dos filhos entre 6 e 10 anos.

2 HIPÓTESES

Nesta tese, foram investigadas as seguintes hipóteses:

- Estudo 1 - *Overview of reviews*:
 - Sobrepeso e obesidade maternos estão associados com sobrepeso e obesidade infantis.
 - Sobrepeso e obesidade maternos estão associados com comorbidades e alterações de desenvolvimento dos filhos.

- Estudo 2- Estudo observacional:
 - Sobrepeso e obesidade maternos estão associados com sobrepeso e obesidade dos filhos.
 - Hipertensão materna pré-gestacional está associada com sobrepeso e obesidade dos filhos.
 - Hipertensão materna durante a gestação está associada com sobrepeso e obesidade dos filhos.
 - Diabetes pré-gestacional está associada com sobrepeso e obesidade dos filhos.
 - Diabetes gestacional está associada com sobrepeso e obesidade dos filhos.
 - Sobrepeso e obesidade dos pais estão associados com sobrepeso e obesidade dos filhos.

3 REVISÃO TEÓRICA

3.1 MULTIFATORIALIDADE DA OBESIDADE

A causa fundamental do sobrepeso e obesidade é um desbalanço entre o número de calorias consumidas e queimadas [1]. No mundo, observa-se um aumento na ingestão de alimentos de alta densidade de energia e ricos em gorduras, assim como diminuição da prática de atividades físicas, muitas vezes devido ao sedentarismo inerente a alguns tipos de trabalhos, tipos de transportes utilizados e aumento da urbanização [1].

Mudanças nos padrões de dieta e atividade física são resultantes de alterações sociais e ambientais associadas com o desenvolvimento e ausência de políticas de suporte em setores como saúde, agricultura, transporte, planejamento urbano, ambiente, processamento de alimentos, distribuição, *marketing* e educação [1].

A obesidade infantil está associada com uma chance aumentada de obesidade quando adulto, morte prematura e debilidades. Além dos riscos aumentados, crianças obesas frequentemente apresentam dificuldades respiratórias, fraturas, hipertensão, marcadores precoces de doenças cardiovasculares, resistência a insulina e repercussões psicológicas [1].

É difícil desenvolver um índice simples para a medição do excesso de peso e obesidade em crianças e adolescentes, porque os seus corpos passam por uma série de alterações fisiológicas à medida que crescem. Dependendo da idade, diferentes métodos para medir o peso de um corpo saudável estão disponíveis. Os padrões da OMS para crianças em crescimento, lançados em abril de 2006, incluem medidas de sobrepeso e obesidade para crianças e jovens crianças de até 5 anos de idade.

A obesidade é uma doença de causa multifatorial, estando envolvidos fatores

genéticos e ambientais [7-10]. Percebe-se um traço familiar, pois filhos de pais obesos têm risco aumentado de serem obesos. Entretanto, não é uma tarefa simples avaliar até onde vai o papel da genética e qual a contribuição dos fatores ambientais, pois, além da genética, pais e filhos costumam compartilhar hábitos alimentares e de atividade física semelhantes [9]. Além disso, há evidências de que os fatores genéticos são capazes de modular a resposta do organismo às variações dos fatores ambientais, como dieta e atividade física [10].

Se por um lado parece haver uma modulação genética da resposta às variações dos fatores ambientais, por outro lado há evidências também de que determinadas condições ambientais, atuando durante um período crítico do desenvolvimento, poderiam acarretar alterações na expressão de determinados genes. Acredita-se que as primeiras experiências nutricionais do indivíduo seriam capazes de influenciar na sua suscetibilidade para determinadas doenças crônicas na idade adulta, entre elas a obesidade [11,12].

Hoffman e cols. [12] relataram, por exemplo, que crianças com antecedente de desnutrição, classificadas como *stunted* (déficit no índice estatura/idade), apresentam deficiência na oxidação de gorduras e, portanto, estariam em maior risco de desenvolver obesidade. Esses autores sugerem, inclusive, que esse pode ser um dos mecanismos capazes de explicar o aumento da prevalência de obesidade nos países em desenvolvimento.

3.2 FATORES MATERNOS E PATERNOS E DESFECHOS NOS FILHOS

Muitos pesquisadores têm estudado sobre o impacto de características maternas e paternas em desfechos nos filhos, e diversos fatores associados têm sido identificados.

Revisão sistemática recentemente publicada na literatura, a qual avaliou os resultados de 30 estudos primários, alertou para a associação positiva entre obesidade materna e o desenvolvimento de macrosomia fetal [13]. Os autores ressaltam a importância de iniciativas de saúde pública para a educação da população e controle de IMC em mulheres em idade gestacional, assim como otimização do ganho de peso durante a gestação.

Da mesma forma, estudo recente, publicado em uma importante revista científica na área de obesidade, demonstrou que o ganho de peso em excesso durante a gestação está associado com obesidade da prole a curto e longo prazo (RR 1,40 IC 95% 1,23 - 1,59) [14]. Outros autores têm investigado a mesma hipótese e os resultados são similares. Revisão sistemática recente, a qual avaliou 12 estudos de coorte publicados na literatura, conclui que sobrepeso e obesidade durante a infância estão significativamente associados com ganho de peso gestacional em excesso (RR 1,33 IC 95% 1,18 - 1,50) [15].

Além da obesidade, outras características maternas podem influenciar desfechos nos filhos. Revisão sistemática recente publicada por Benton e cols. (2015) [16] investigou a associação entre psicopatologias maternas e risco de obesidade em crianças em idade pré-escolar. Vinte estudos foram incluídos. Apesar da alta heterogeneidade apresentada pelos estudos incluídos, os autores sugerem que sintomas depressivos maternos devem ser considerados ao avaliar risco de obesidade em crianças. Além disso, a ansiedade e insatisfação maternas com o próprio corpo parecem também estar associadas com risco de obesidade em crianças em idade pré-escolar.

Outro estudo publicado em 2014 reavaliou os resultados de 26 artigos previamente publicados e revelou uma associação positiva entre IMC materno e concentração de leptina no leite materno, substância a qual pode influenciar hormônios reguladores do

apetite e metabolismo durante a infância, levando ao sobrepeso e obesidade infantis [17].

Tem-se sugerido que as primeiras experiências nutricionais do indivíduo podem afetar sua suscetibilidade para doenças crônicas na idade adulta, tais como obesidade, hipertensão, doença cardiovascular e diabetes tipo 2. O termo “*imprinting* metabólico” descreve um fenômeno através do qual uma experiência nutricional precoce, acontecendo durante um período crítico e específico do desenvolvimento (janela de oportunidade), acarretaria um efeito duradouro, persistente, ao longo da vida do indivíduo, predispondo a determinadas doenças [11].

O clássico estudo epidemiológico de Ravelli et al. [18] descreve jovens holandeses de 19 anos que foram expostos intrauterinamente a um período de fome e escassez, entre os anos de 1944 e 1945. Aqueles indivíduos cujas mães foram submetidas às condições de escassez durante os dois primeiros trimestres de gestação apresentaram uma prevalência de sobrepeso 80% maior do que aqueles que não foram submetidos intrauterinamente a essas condições. A explicação para esse fato, segundo sugerem os autores, é que esses indivíduos foram submetidos à privação nutricional durante um período crítico da diferenciação do hipotálamo, alterando, portanto, o desenvolvimento dos centros hipotalâmicos reguladores do apetite. Por outro lado, os jovens que foram expostos às condições de escassez durante o último trimestre gestacional ou durante os cinco primeiros meses após o nascimento apresentaram uma prevalência de sobrepeso 40% menor do que os não expostos. Os autores atribuem esse fenômeno ao fato de que, nesse grupo, a privação nutricional ocorreu em um período crítico da replicação dos adipócitos.

Waterland & Garza [11] propuseram alguns potenciais mecanismos através dos quais o fenômeno de *imprinting* metabólico poderia ocorrer, entre eles a indução de variações na estrutura de determinados órgãos (modificações na vascularização,

inervação ou justaposição dos diferentes tipos celulares dentro do órgão), alterações no número de células e diferenciação metabólica (alterações na expressão de determinados genes, acarretando variações na produção de enzimas, hormônios, receptores hormonais, transportadores transmembrana, etc.).

O aleitamento materno representa uma das experiências nutricionais mais precoces do recém-nascido, dando continuidade à nutrição iniciada na vida intrauterina. A composição do leite materno em termos de nutrientes difere qualitativa e quantitativamente das fórmulas infantis. Além disso, vários fatores bioativos estão presentes no leite humano, entre eles hormônios e fatores de crescimento que vão atuar sobre o crescimento, a diferenciação e a maturação funcional de órgãos específicos, afetando vários aspectos do desenvolvimento [19-21].

Wagner [19] chama a atenção para o fato de que o líquido amniótico e o leite materno compartilham algumas características, como a bioatividade, e enfatiza o conceito de continuidade entre o crescimento intra e extrauterino. Hirai et al. [20] demonstraram a importância de determinados fatores de crescimento presentes tanto no líquido amniótico quanto no leite materno para o processo de adaptação gastrointestinal perinatal.

A composição única do leite materno poderia, portanto, estar implicada no processo de *imprinting* metabólico, alterando, por exemplo, o número e/ou tamanho dos adipócitos ou induzindo o fenômeno de diferenciação metabólica. A complexidade da rede neuroendócrina que regula o balanço energético, com seus múltiplos integrantes e o grande número de fatores bioativos presentes no leite humano, sugere uma infinidade de potenciais mecanismos de atuação do leite materno nesse processo [20].

Insulina, esteroides adrenais, T3 e T4 estão entre os hormônios encontrados no leite materno [21]. Casabiell et al. [22] identificaram a presença da leptina no leite humano, a qual poderia desempenhar um papel regulador no lactente, visto que esse

hormônio tem ação de inibir o apetite e as vias anabólicas e estimular as vias catabólicas [23].

Lucas et al. [24] relataram diferentes respostas endócrinas no que diz respeito à liberação de hormônios pancreáticos e intestinais entre recém-nascidos alimentados com leite materno e com fórmula infantil.

Alguns autores têm relatado que o maior consumo de proteínas por parte dos lactentes alimentados com fórmula infantil, em comparação com aqueles em aleitamento materno, seria um dos mecanismos responsáveis por um risco aumentado de obesidade. A ingestão aumentada de proteínas levaria a um aumento da secreção do IGF-1 (*insulin-like growth factor type 1*), o qual, por sua vez, estimularia a multiplicação dos adipócitos. Contudo, essa hipótese ainda não foi confirmada e requer investigação mais aprofundada [25,26].

3.3 OVERVIEW OF REVIEWS

Devido ao crescente acúmulo de evidências disponíveis na literatura, tornou-se inviável a adequada análise, sumarização e interpretação dos achados de forma isolada, dificultando sua incorporação em diretrizes e prática clínica. Nesse contexto, revisões sistemáticas e meta-análises representam uma possível solução por permitirem a identificação, avaliação e sintetização das evidências disponíveis na literatura, de forma objetiva e transparente. Revisões sistemáticas e meta-análises sumarizam de forma qualitativa e quantitativa os achados de estudos isolados e fornecem estimativas precisas dos efeitos avaliados [27].

Em termos metodológicos, este tipo de estudo coleta compreensivamente as

evidências da literatura, de acordo com critérios de elegibilidade pré-estabelecidos, para responder uma questão de pesquisa específica [28]. Utilizam-se métodos explícitos e sistemáticos os quais visam minimizar o risco de viés e reunir resultados confiáveis, a fim de embasar conclusões e decisões clínicas [28]. Dentre as principais características de revisões sistemáticas e meta-análises, destacam-se: objetivos claramente definidos; critérios de seleção de estudos previamente estabelecidos; metodologia reprodutível e explícita; busca sistemática de evidências a fim de identificar todos os estudos que atendem aos critérios de elegibilidade; avaliação da validade dos achados identificados nos estudos incluídos por meio da avaliação do risco de viés; e apresentação e síntese sistemáticas das características e achados dos estudos incluídos [28].

Assim como em outros delineamentos de pesquisa, revisões sistemáticas e meta-análises conduzidas de forma inadequada podem levar a conclusões enviesadas. Com o objetivo de evitar este tipo de viés, destacam-se os esforços da Colaboração Cochrane [29] no intuito de normatizar a metodologia de execução de revisões sistemáticas e meta-análises; assim como o *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA) [30], recomendação a qual estipula os itens que devem estar presentes nos relatórios e publicações de revisões sistemáticas e meta-análise, ambos os quais foram utilizados nesta tese.

Destaca-se que revisão sistemática e meta-análise representam o tipo de delineamento de pesquisa capaz de fornecer o mais elevado nível de evidências na área da saúde. E, devido a este potencial, observa-se um número crescente deste tipo de estudo publicado na literatura desde o início da década de 90, assim como sua incorporação em diretrizes de prática clínicas e políticas de saúde.

Posteriormente, devido ao aumento significativo de revisões sistemáticas e meta-análises publicados na literatura, um novo delineamento de estudo foi introduzido, o qual

é chamado *overview of reviews*, e tem a finalidade de compilar evidências provenientes de múltiplas revisões sistemáticas e meta-análises em um único documento acessível e útil para a comunidade científica e assistencial.

4 METODOLOGIA

A metodologia para este estudo está dividida em duas partes, correspondendo aos dois estudos conduzidos, com o objetivo de melhor elaborá-la e explicá-la.

4.1 OVERVIEW OF REVIEWS

Esta *overview of reviews* foi conduzida de acordo com as recomendações dispostas no Capítulo 22 do *Handbook* da Cochrane [27].

4.1.1 Critérios de elegibilidade para revisões

Foram incluídas revisões sistemáticas de estudos observacionais, com ou sem meta-análise, que avaliaram a associação entre sobrepeso e obesidade maternos e os desfechos nos filhos.

4.1.2 Estratégia de busca para identificar as revisões

As seguintes bases de dados foram investigadas, desde o início até setembro de 2014: PubMed, *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), EMBASE, e LILACS. A estratégia de busca para identificar revisões sistemáticas incluiu os filtros da SIGN [28] para busca de revisão sistemática no PubMed e EMBASE, os quais foram combinados com termos indexados e termos livres. A estratégia de busca foi traduzida para cada base de dados. Não foram utilizados limites e restrições para data e idioma. A estratégia de busca completa utilizada para o PubMed é apresentada no **Anexo 1**.

Adicionalmente, foram conduzidas análises de referências e citações das revisões sistemáticas e meta-análises incluídas para verificar alguma referência adicional que atendesse aos critérios de elegibilidade desta *overview of reviews*.

4.1.3 Coleta e análise de dados

4.1.3.1 Seleção de revisões

Foi feito o *download* de todos os títulos e resumos identificados nas bases de dados eletrônicas, os quais foram armazenados no *software* EndNote. As duplicatas foram removidas e dois revisores (SC e AB) avaliaram todas as citações de forma independente. Os revisores excluíram as citações que claramente não atendiam aos critérios de elegibilidade. Das citações que permaneceram, identificaram-se os textos completos, os quais foram novamente avaliados pelos dois revisores. Possíveis desacordos foram resolvidos por discussão.

4.1.3.2 Extração e gerenciamento dos dados

Os dois revisores extraíram os dados de forma independente. Cada revisor fez uso de uma planilha específica para armazenamento dos dados extraídos das citações, as quais foram elaboradas para os fins deste estudo.

4.1.4 Avaliação da qualidade metodológica das revisões incluídas

4.1.4.1 Qualidade das revisões incluídas

A qualidade metodológica de cada revisão sistemática foi avaliada por meio do instrumento AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Reviews*). Esse instrumento utiliza 11 critérios para avaliar o grau de viés de revisões sistemáticas e meta-análises. Os estudos incluídos foram categorizados em: qualidade inferior (escore de 0 a 3), qualidade mediana (escore de 4 a 7) e qualidade superior (escore de 8 a 11). Dois revisores realizaram a avaliação dos estudos incluídos de forma independente. Possíveis desacordos foram resolvidos por discussão.

4.1.4.2 Qualidade das evidências incluídas nas revisões

Dois revisores avaliaram de forma independente a qualidade da evidência incluída nas revisões sistemáticas e meta-análises por meio do exame dos métodos utilizados para a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos. Os resultados desta análise foram sumarizados, incluindo a descrição do método utilizado para análise do risco de viés, dimensões avaliadas e resumo dos resultados.

4.1.5 Síntese dos resultados

Realizou-se uma análise descritiva dos resultados de cada revisão sistemática e meta-análise incluída. Os estudos foram agrupadas por similaridade de desfechos avaliados e descritos ao longo deste documento.

4.2 ESTUDO OBSERVACIONAL

4.2.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal, descritivo e analítico, aninhado em uma coorte de nascidos de base populacional na cidade de Veranópolis, na Região Sul do Brasil.

4.2.2 População

O estudo constou da análise de dados coletados durante 2012 e 2013, de uma coorte de crianças (6 a 10 anos) residentes em Veranópolis-RS, nas áreas urbanas e rurais.

Veranópolis é uma cidade que em 1997 tinha uma população de 19.440 habitantes e em 2009 de 26.124, distribuída em sua maioria na faixa etária de 20 a 50 anos, com um índice de alfabetização de 93,5% (dados da Secretaria Executiva do Ministério da Saúde). Apresenta um alto índice de desenvolvimento humano e tem uma população formada por descendentes de europeus, principalmente italianos, cuja ancestralidade genética foi confirmada em um estudo anterior que analisou a região HVS-I do DNA mitocondrial e sete polimorfismos do cromossomo Y. As condições sanitárias e as políticas de saúde da cidade são de boa qualidade. É considerada a capital brasileira da longevidade, por ser a terceira cidade do mundo neste quesito. Seus hábitos estão muito vinculados com atividade rural. No entanto, verifica-se claramente modificação dos hábitos alimentares e de atividade física de sua população nas últimas décadas, especialmente da população mais jovens.

4.2.2.1 Critérios de inclusão

Foram considerados elegíveis crianças escolares de 6 a 10 anos de escolas públicas e privadas do Município de Veranópolis, na serra do Estado do Rio Grande do Sul, que aceitaram participar do estudo voluntariamente, com o devido consentimento formal concedido pelos pais.

4.2.2.2 Critérios de exclusão

Foram considerados os seguintes critérios de exclusão: doenças graves e crônicas e uso de medicação contínua, e doenças infecciosas agudas durante o período de recrutamento.

4.2.2.3 Amostra

O tamanho da amostra do estudo realizado foi de 848 crianças (424 meninos e 424 meninas).

4.2.3 Variáveis analisadas

- Idade e Sexo: a idade (em anos) foi obtida a partir da data de nascimento (dia, mês e ano) do adolescente fornecida pelos pais/adolescentes. Para tanto, foram aceitos os valores de idade iguais a 6 e inferiores a 10 anos.
- Peso e Altura: tanto o peso quanto a altura foram mensurados em balança antropométrica marca Filizola®, previamente aferida. A balança foi colocada em

cima de um piso de cerâmica sem carpete. A cada nova medida, a balança era aferida pelo examinador. Para aferição do peso, o adolescente permanecia com a calça do abrigo, camiseta fina e descalço. O peso era registrado em valores mais próximos de 0,1Kg. Para obtenção da altura, a criança era posicionado com os pés lado a lado, no centro da balança, encostando calcanhares, nádegas, omoplatas e parte posterior da cabeça na régua do estadiômetro. A haste do estadiômetro era encostada na cabeça, amassando o cabelo, até sentir que estava junto ao osso da calota craniana. A altura foi registrada em valores mais próximos de 0,1cm.

- Índice de Massa Corporal: o IMC foi determinado através da razão do peso, em quilogramas (kg), pelo quadrado da altura, em metros (m): $IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$.
- Comorbidades: hipertensão prévia, hipertensão durante a gestação, diabetes prévia, diabetes gestacional. Essas variáveis foram auto referidas pelos pais das crianças e coletadas por meio de questionário, em formato categórico dicotômico (sim/não).
- Variáveis de comportamento familiar: escolaridade e nível socioeconômico dos pais. Essas variáveis foram coletadas por meio de questionário.

4.2.4 Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS, conforme o projeto de pesquisa número 09/04652.

Os pacientes somente foram incluídos no estudo após a leitura e assinatura do TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) (**Anexo 2**).

Todos os indivíduos selecionados foram claramente informados sobre os detalhes

do projeto e concordaram com a proposta das avaliações sugeridas para a elaboração do estudo.

O projeto está de acordo com as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos (Declaração de Helsinque).

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados quantitativos foram descritos por média e desvio padrão. Variáveis categóricas foram expressas por contagens e percentuais. O estudo da normalidade dos dados ocorreu pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*.

As crianças foram divididas em dois grupos: Grupo 1 – baixo IMC para a idade / IMC adequado ou eutrófico, e Grupo 2 – sobrepeso e obesidade. Para a classificação das crianças consideraram-se o peso, altura, sexo e idade das mesmas, conforme orientado pelas diretrizes nacionais e internacionais. A seguinte classificação foi considerada:

- Baixo IMC para a idade: < Percentil 3
- IMC adequado ou eutrófico: \geq Percentil 3 e < Percentil 85
- Sobrepeso: \geq Percentil 85 e < Percentil 97
- Obesidade: \geq Percentil 97

Da mesma forma, os pais das crianças foram categorizados da seguinte maneira: Grupo 1 – eutrofia, e Grupo 2 – sobrepeso e obesidade. A classificação considerou os seguintes valores de referência:

- Baixo peso: $IMC < 18,5$
- Eutrofia: $IMC \geq 18,5$ e < 25
- Sobrepeso: $IMC \geq 25$ e < 30
- Obesidade: $IMC \geq 30$

Tais classificações expostas acima seguiram as recomendações da Organização

Mundial de Saúde (OMS). Ressalta-se que dentro da amostra deste estudo não houve casos de pais com baixo peso, ou seja, IMC < 18,5.

As comparações dos dados quantitativos entre dois grupos independentes foram realizadas pelo teste *t-Student*. Dados categóricos foram comparados pelo teste do *qui-quadrado* ou exato de *Fisher*, quando necessário.

Para a obtenção dos resultados, o nível de significância adotado foi de 5%. Os dados foram processados e analisados com o programa SPSS versão 21.0.

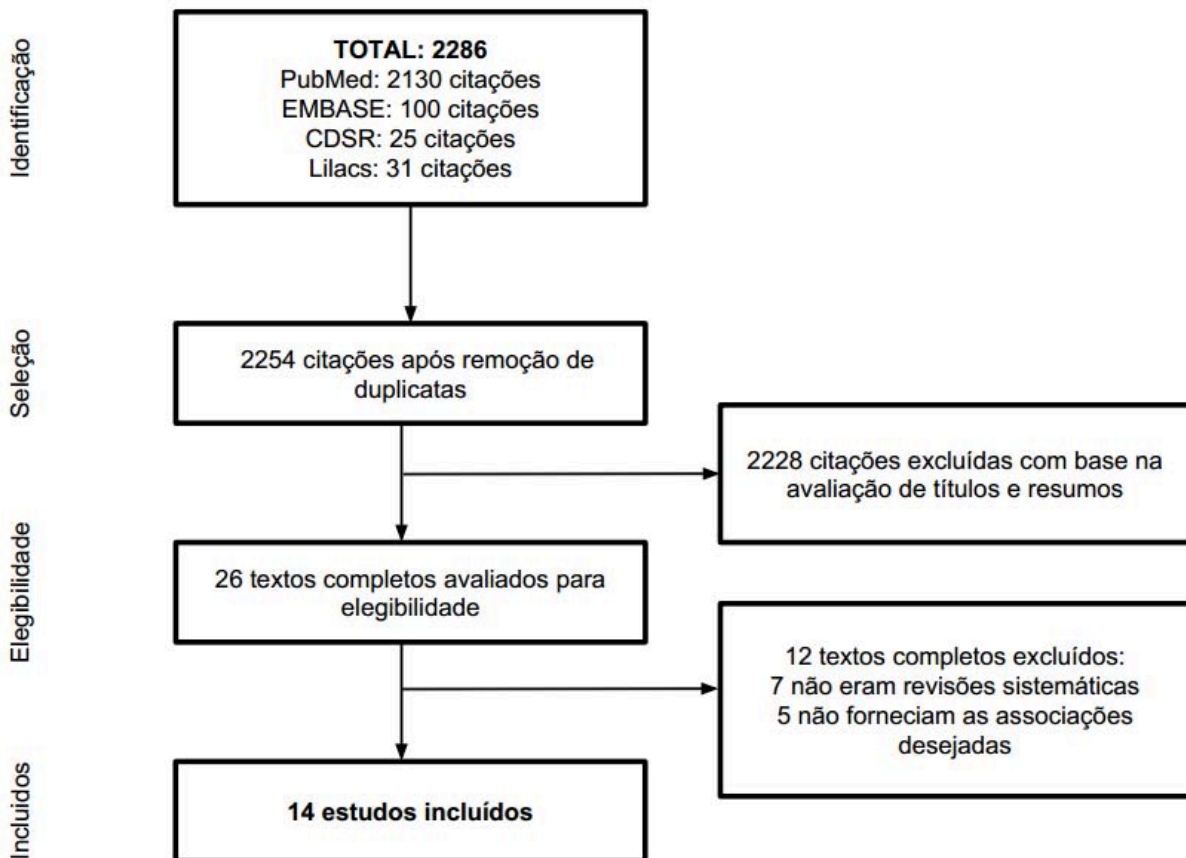
6 RESULTADOS

6.1 OVERVIEW OF REVIEWS

6.1.1 Descrição das revisões incluídas

Das 2286 citações inicialmente identificadas nas bases de dados eletrônicas, 2228 foram excluídas por análise de títulos e resumos. Após análise dos textos completos das 26 citações que permaneceram, das quais 14 estudos foram incluídas nesta *overview of reviews*. A Figura 1 demonstra o processo de seleção de estudos.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos incluídos



6.1.2 Características dos estudos incluídos

As principais características dos estudos incluídos são apresentadas na Tabela 1, incluindo ano de publicação, objetivo da revisão, número e delineamento dos estudos incluídos na revisão, número de participantes e desfechos avaliados.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos

6.1.3 Qualidade metodológica das revisões incluídas

6.1.3.1 Qualidade das revisões incluídas

De acordo com a avaliação realizada fazendo uso do instrumento AMSTAR, um estudo foi considerado de qualidade superior (7%), 10 estudos, de qualidade mediana (71%) e três estudos foram classificados como de qualidade inferior (21%). Os detalhes dos resultados desta avaliação estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – Qualidade metodológica das revisões incluídas

6.1.3.2 Qualidade das evidências incluídas nas revisões

Das 14 revisões incluídas, somente nove (64,3%) descreveram ter utilizado algum método para avaliação do risco de viés dos estudos incluídos. Os seguintes instrumentos foram utilizados pelas revisões incluídas: Escala de *Newcastle-Ottawa* (NOS) modificada [33,34,38,39], *STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology* (STROBE) [35,36,41], *checklist* metodológico da *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* [44], e dois estudos [40,42] adotaram métodos específicos para a avaliação do risco de viés. Observou-se que 10 revisões mencionaram ter utilizado métodos para a análise do risco de viés, todavia somente nove estudos descrevem os resultados dessa avaliação. A Tabela 3 sumariza os resultados da análise da qualidade da evidência das revisões incluídas nesta *Overview of Reviews*.

Tabela 3 – Qualidade das evidências incluídas nas revisões

6.1.4 Síntese dos resultados

6.1.4.1 Obesidade materna e natimortalidade, mortalidade fetal e infantil

Chu e cols. (2007) [45] conduziram uma meta-análise para sumarizar as evidências epidemiológicas disponíveis sobre a relação entre sobrepeso e obesidade maternos e natimortalidade. Dentre os estudos de coorte incluídos, o índice de natimortalidade para mulheres com peso normal variou entre 2 e 7 para cada 1000, exceto em um estudo que foi conduzido na África. A meta-análise demonstrou uma chance 2.07 (IC 95% 1,59 - 2,74) maior de natimortalidade entre mulheres com sobrepeso e obesidade, quando comparadas com mulheres com peso normal. Quando os estudos de coorte foram analisados separadamente, resultados semelhantes foram demonstrados.

Em 2014, Aune e cols. [33] conduziram uma revisão sistemática de estudos de coorte investigando a associação dentre IMC materno e risco para morte fetal, natimortalidade e morte infantil. Dezoito estudos foram incluídos na análise de IMC materno e risco de natimortalidade, incluindo mais de 16274 natimortos entre 3288688 participantes. O sumário do RR para cada 5 unidades de IMC foi 1,24 (IC 95% 1,18 - 1,30, I^2 80%; $P < 0,001$ para heterogeneidade). Observa-se que esta meta-análise demonstrou alta heterogeneidade, a qual pareceu estar atribuída ao estudo incluído, o qual apresentava o maior tamanho de amostra.

Para níveis de IMC de 20, 25 e 30, o risco absoluto para cada 10000 gestações foi de 40 (referência padrão), 48 (IC 95% 46 - 51), e 59 (IC 95% 55 - 63), respectivamente. Dentre os estudos que analisaram resultados envolvendo natimortos pré e intraparto, o sumário do RR resultou em 1,28 (IC 95% 1,15 - 1,43; I^2 83,7%; $P = 0,001$ para heterogeneidade), e 0,90 (IC 95% 0,76 - 1,06; I^2 0%; $P = 0,99$ para heterogeneidade), para cada 5 unidades de IMC, respectivamente.

Adicionalmente, a mesma meta-análise de Aune e cols. (2012) [33] investigou a associação entre IMC materno e morte fetal, incluindo mais de 10147 mortes entre 690622 participantes. Na análise de dose-resposta, o sumário do RR para cada 5 unidades de IMC foi de 1,21 (IC 95% 1,09 - 1,35; I^2 77,6%; $P < 0,001$ para heterogeneidade). Para níveis de IMC de 20, 25 e 30, os riscos absolutos para cada 10000 gestações foram de 76 (referência padrão), 82 (IC 95% 76 - 88), e 102 (IC 95% 93 - 112), respectivamente.

Aune e cols. [33] também analisaram a relação entre IMC materno e morte infantil. Quatro estudos de coorte foram incluídos, 104344 foram incluídos na análise de IMC materno e morte infantil, incluindo mais de 4983 mortes entre 1491879 participantes. O sumário do RR para cada 5 unidades de IMC foi de 1,18 (IC 95% 1,09 - 1,28; I^2 79%; $P = 0,003$ para heterogeneidade). Para valores de IMC de 20, 25 e 30, os riscos absolutos foram de 33 (referência padrão), 37 (IC 95% 34 - 39) e 43 (IC 95% 40 - 47) mortes infantis para cada 10000 gestações, respectivamente.

A relação entre mortalidade infantil e IMC materno também foi avaliada por Meehan e cols. (2014) [34]. Nesse estudo, a obesidade materna foi associada com um aumento de 1,42 vezes na chance de morte infantil, na comparação com mulheres com IMC normal, e essa chance é maior em mulheres com $IMC \geq 35$ (OR 2,03).

6.1.4.2 IMC materno, nascimento prematuro e baixo peso ao nascer

Torloni e cols. (2009) [41] avaliaram a associação entre IMC pré-gestacional elevado e nascimento prematuro. Com base em um OR ajustado de 39 estudos (36 coortes e três casos-controles), sobrepeso e obesidade leve não parecem modificar o risco para nascimento prematuro. Todavia, em mulheres com obesidade grau II, o risco é 33% maior, e 83% maior em casos de mulheres com obesidade grau III, quando

comparado a mulheres com peso normal. Após ajustar para possíveis confundidores, observou-se que mulheres pré-obesas apresentam o mesmo risco que mulheres com IMC normal para pré-maturos de 32 semanas. Todavia, observa-se um aumento significativo e consistente no risco de nascimento muito prematuro com o aumento do grau de obesidade. O risco cresce 43% para grau I, 96% para grau II, e 127% para obesas grau III.

Um estudo de MacDonald e cols. (2010) [40] avaliou a associação entre mulheres com sobrepeso e obesidade e risco para nascimento prematuro e com baixo peso. Apesar de o risco geral de nascimento prematuro parecer ser similar em mulheres com sobrepeso e obesidade e mulheres com peso normal, o risco de nascimento prematuro induzido foi demonstrado ser aumentado em mulheres com sobrepeso e obesidade (RR 1,30, IC 95% 1,23 - 1,37). O risco de nascimento prematuro foi demonstrado estar aumentado em gestantes com sobrepeso e obesidade (RR 1,24; IC 95% 1,13 - 1,37).

6.1.4.3 IMC materno e defeitos congênitos de desenvolvimento

Diversos estudos têm avaliado a associação entre IMC materno e defeitos de desenvolvimento congênito da prole. Nesta presente *overview of reviews*, foram incluídas cinco revisões sistemáticas e meta-análises as quais avaliaram este desfecho. Rasmussen e cols. (2008) [43] avaliaram a associação entre defeitos do tubo neural e obesidade materna. O OR não ajustado foi de 1,22 (IC 95% 0,99 - 1,49), 1,70 (IC 95% 1,34 - 2,15), e 3,11 (IC 95% 1,75 - 5,46) entre mulheres com sobrepeso, obesidade e obesidade severa, respectivamente, quando comparadas com mulheres com peso normal.

Um estudo de Stothard e cols. (2009) [42] investigou a associação entre sobrepeso e obesidade maternos e risco para anormalidades congênitas. O *pooled* OR para

mulheres com sobrepeso e obesidade foi calculado para 16 e 15 grupos e subtipos de anormalidades, respectivamente. Quando comparadas com mulheres com IMC recomendado, mulheres obesas apresentaram *odds* aumentado de gestações afetadas por defeito do tubo neural (OR 1,87; IC 95% 1,62 - 2,15), espinha bífida (OR 2,24; IC 95% 1,86 - 2,69), anomalias cardiovasculares (OR 1,30; IC 95% 1,12 - 1,51), anomalias septais (OR 1,20; IC 95% 1,09 - 1,31), fenda palatina (OR 1,23; IC 95% 1,03 - 1,47), fenda labiopalatina (OR 1,20; IC 95% 1,03 - 1,40), atresia anorretal (OR 1,48; IC 95% 1,12 - 1,97), hidrocefalia (OR 1,68; IC 95% 1,19 - 2,36), e anomalias de redução de membros (OR 1,34; IC 95% 1,03 - 1,73). O risco de gastrosquise entre mulheres obesas foi significativamente reduzido (OR 0,17; IC 95% 0,10 - 0,30).

Outro estudo, realizado por Van Lieshout e cols. (2011) [38], avaliou a associação entre obesidade durante a gestação e desfechos neurodesenvolvimentais na prole. Os dados sugerem que filhos de mães com obesidade durante a gestação podem apresentar um risco aumentado de problemas cognitivos e sintomas de déficit de atenção e hiperatividade durante a infância, desordens alimentares e psicóticas na vida adulta. Devido à limitação dos dados, sugere-se que mais estudos sejam realizados para avaliar estes desfechos.

Zwink e cols. (2011) [37] avaliaram a associação entre fatores de risco paternos e maternos e malformações anorretais. Esta revisão sistemática incluiu 22 publicações as quais investigaram a associação entre obesidade materna pré-gestação (IMC ≥ 30) e malformação anorretal. Os riscos foram consistentemente aumentados em dois estudos (OR 1,87; IC 95% 1,42 - 2,47; e OR 1,46; IC 95% 1,10 - 1,95). Quando categorizadas por classes de IMC (I: IMC 30-34,9; II: IMC 35-39,9; III: IMC ≥ 40), os dados demonstraram risco particularmente forte de malformações anorretais para mulheres com IMC ≥ 40 (OR 3,72; IC 95% 1,70 - 7,07). Dentre os três estudos que avaliaram sobrepeso, observou-se

uma associação significativa em somente um estudo (OR 1,8; IC 95% 1,1 - 3,0). A mesma associação não foi observada no estudo avaliando pais com sobrepeso (OR 0,8; IC 95% 0,5 - 1,3).

Finalmente, uma revisão sistemática realizada por Cai e cols. (2014) [32] investigou a relação entre IMC materno e defeitos cardíacos congênitos. Um efeito dose-resposta foi observado entre sobrepeso, obesidade moderada e obesidade severa (OR 1,08; IC 95% 1,02 - 1,15; OR 1,15; IC 95% 1,11 - 1,20; OR 1,39; IC 95% 1,31 - 1,47, respectivamente). Quando mães diabéticas foram excluídas das análises, os *pooled* ORs para todos os defeitos combinados foram 1,12 (IC 95% 1,04 - 1,20) e 1,38 (IC 95% 1,20 - 1,59) para obesidade moderada e severa, respectivamente. O risco mais elevado foi observado para tetralogia de Fallot em mulheres severamente obesas (OR 1,94; IC 95% 1,49 - 2,51). Os resultados desse estudo demonstraram que o aumento do IMC da mãe está associado com o aumento do risco de defeitos cardíacos congênitos.

6.1.4.4 IMC materno e paterno e obesidade dos filhos

Um estudo de Patro e cols. (2013) [36] avaliou associações entre adiposidade e IMC da prole e IMC da mãe pré-gestação, adiposidade da mãe ou do pai. A média de idade da prole variou entre 7 e 16 anos, entre os cinco estudos que apresentaram este dado como média. Os outros dois estudos trouxeram esse dado como variação das idades, apresentadas entre 4 e 6 anos, e 9 e 11 anos. No total, três grandes coortes e um estudo menor adicional foram incluídos. Três estudos forneceram comparações diretas das associações entre pais e filhos, demonstrando uma forte e significativa influência materna encontrada em um estudo. Resultados conflitantes foram observados. Logo, a evidência disponível é considerada limitada para dar suporte à hipótese testada.

6.1.4.5 IMC materno e risco de câncer de testículos

Estudo conduzido por Alam e cols. (2010) [39] avaliou a associação entre peso materno e risco de câncer de testículos na prole do sexo masculino. As estimativas foram realizadas com base em mais de 2400 casos e 3500 controles provenientes de seis estudos de caso-controle. Observou-se que IMC elevado, quando comparado com IMC normal, está associado com uma diminuição no risco de câncer testicular 0.82 (0,65 - 1,02), todavia com significância estatística limítrofe. Não há evidências em relação a associação entre IMC materno baixo e normal e risco de câncer testicular nos filhos.

6.1.4.6 Obesidade materna durante a gestação, ganho de peso durante a gestação e risco de asma nos filhos

Estudo de Forno e cols. (2014) [35] avaliou se a obesidade materna durante a gestação está relacionada com risco de asma na prole. Doze estudos foram incluídos. As idades das crianças variaram entre 14 meses e 16 anos. A obesidade materna durante a gestação esteve associada com risco aumentado de asma ou sibilos em algum momento (OR 1,31; IC 95% 1,16 – 1,49) ou atuais (OR 1,21; IC 95%, 1,07 – 1,37). Cada aumento de 1kg/m² no IMC na mãe esteve associado com um aumento de 2 a 3% na chance de ter asma na infância. Baixo peso materno e ganho de peso gestacional não estiveram associados com asma e sibilos na prole. Metarregressão demonstrou uma associação negativa com significância limítrofe para história de asma materna (P=0,07).

6.1.4.7 IMC materno e desfechos obstétricos imediatos

Estudo realizado por Heslehurst e cols. (2008) [44] investigou a associação entre

obesidade e impacto nos cuidados obstétricos. Os dados demonstraram que a obesidade materna contribuiu de forma significativa para prognósticos negativos para a mãe e a criança durante o período imediato pós-parto.

6.2 ESTUDO OBSERVACIONAL

6.2.1 Descrição das características das crianças incluídas no estudo

As principais características das crianças incluídas no estudo estão descritas na Tabela 4. Observou-se que não houve diferença entre as crianças do grupo 1 e do grupo 2 em relação ao sexo, raça, moradia, tipo de escola e escolaridade. Da mesma forma, os dois grupos foram semelhantes em relação ao peso ao nascer, idade gestacional do parto e peso ao final de 12 meses.

Tabela 4 – Características das crianças incluídas no estudo

Características	Grupo 1 (Baixo IMC e Eutrofia) (N=484)	Grupo 2 (Sobrepeso e Obesidade) (N=355)	P
Sexo Feminino	246 (50,8)	172 (48,5)	0,54
Raça			0,59
Branca	406 (83,9)	304 (85,6)	
Preta	13 (2,7)	6 (1,7)	
Parda	65 (13,4)	45 (12,7)	
Moradia			0,74
Urbana	450 (93,0)	333 (93,8)	
Rural	34 (7,0)	22 (6,2)	

Tipo de escola			0,51
Municipal	404 (83,5)	287 (80,8)	
Estadual	3 (0,6)	4 (1,1)	
Particular	77 (15,9)	64 (18,0)	
Escolaridade			0,19
Primeiro ano	62 (12,8)	30 (8,5)	
Segundo ano	135 (27,9)	96 (27,0)	
Terceiro ano	125 (25,8)	109 (30,7)	
Quarto ano	89 (18,4)	72 (20,3)	
Quinto ano	73 (15,1)	48 (13,5)	
Peso ao nascer (gramas)*	3163,8+-529,9	3227,8+-549,5	0,09
Idade gestacional (semanas)**	37,33+-2,68	37,48+-2,87	0,43
Peso ao final de 12 meses (gramas)***	6078,3+-4777,2	6064,7+-5151,9	0,97

* Grupo 1 (n=475), grupo 2 (n=354)

** Grupo 1 (n=477), grupo 2 (n=350)

*** Grupo 1 (n=332), grupo 2 (n=253)

6.2.2 Associação entre IMC materno e paterno e IMC dos filhos

Quando avaliada a relação entre o IMC materno e o IMC das crianças, observou-se uma associação positiva, demonstrando que mães com sobrepeso e obesidade apresentam com maior frequência filhos com sobrepeso e obesidade ($P=0,00$), do que mães eutróficas. A mesma relação foi identificada para os pais ($P=0,00$) (Tabela 5).

Tabela 5 – Relação entre IMC materno e paterno e IMC dos filhos

Classes de IMC	Grupo 1 (Baixo IMC e Eutrofia) (N=484)	Grupo 2 (Sobrepeso, e Obesidade) (N=355)	P
IMC materno			0,00
Eutrófico	262 (66,3)	133 (33,7)	
Sobrepeso e obesidade	202 (49,6)	205 (50,4)	
IMC paterno			0,00
Eutrófico	162 (68,9)	73 (31,1)	
Sobrepeso e obesidade	256 (51,4)	242 (48,6)	

6.2.3 Desfechos secundários

A Tabela 6 demonstra os resultados da análise da associação entre hipertensão pré-gestacional e durante a gestação, e diabetes pré-gestacional e diabetes gestacional com o IMC das crianças. Hipertensão pré-gestacional não parece estar associada com alterações de IMC nas crianças na amostra estudada ($P=0,27$). Todavia, a hipertensão desenvolvida durante a gestação apresentou-se associada com alterações de IMC nas crianças ($P=0,04$), ou seja, mulheres que desenvolveram hipertensão durante a gestação apresentaram filhos com IMC mais elevados do que mulheres que não desenvolveram hipertensão no mesmo período.

Com relação à diabetes pré-gestação e diabetes gestacional, nenhum dos fatores esteve associado com alterações de IMC das crianças, $P=0,41$ e $P=0,70$, respectivamente. É importante observar que o número de mulheres que apresentaram tais fatores foi consideravelmente pequeno na amostra estudada, o que pode influenciar nas conclusões dos resultados.

Tabela 6 – Outros fatores avaliados – hipertensão pré-gestacional, hipertensão durante a gestação, diabetes pré-gestacional e diabetes gestacional

Fatores	N avaliado	Crianças com Sobrepeso e Obesidade n(%)	P
Hipertensão materna pré-gestacional			0,27
Sim	26	14 (53,8)	
Não	669	274 (41,0)	
Hipertensão durante a gestação			0,04
Sim	63	34 (54,0)	
Não	622	246 (39,5)	
Diabetes pré-gestacional			0,41
Sim	1	1 (100)	
Não	696	288 (41,4)	
Diabetes gestacional			0,70
Sim	14	7 (50,0)	
Não	683	282 (41,3)	

7 DISCUSSÃO

A presente tese é composta por dois estudos investigando o impacto de determinadas características dos pais em desfechos nos filhos, conforme exposto anteriormente. O primeiro estudo constituiu-se de uma *overview of review* a qual investigou a associação entre sobrepeso e obesidade maternos e os seguintes desfechos nos filhos: obesidade materna ou IMC e natimortalidade, morte fetal e infantil, nascimento prematuro e baixo peso ao nascer, defeitos congênitos de desenvolvimento, obesidade dos filhos, câncer testicular nos filhos, asma na infância e desfechos relacionados a complicações obstétricas no pós-parto imediato.

Já o segundo estudo, no qual foram avaliados uma série de crianças provenientes do interior do RS e seus pais, observou-se que filhos de pais com sobrepeso ou obesidade apresentavam-se com maior frequência em condições de sobrepeso e obesidade. Da mesma forma, filhos de mães que desenvolveram hipertensão durante a gestação tiveram mais sobrepeso e obesidade do que filhos de mães que não desenvolveram.

Uma das meta-análises incluídas na *overview of reviews* [45] estima que o risco de natimortalidade é quase duas vezes maior em gestantes obesas do que em gestantes com peso normal. As vias fisiopatológicas pelas quais a obesidade materna eleva o risco de natimortalidade não são totalmente esclarecidas. Sabe-se que a obesidade durante a gestação eleva os riscos de diabetes gestacional e hipertensão, ambos sendo considerados fatores de risco para natimortalidade [46, 47].

Todavia, a associação entre obesidade e natimortalidade não pode ser totalmente explicada por desordens como diabetes e hipertensão, e, em alguns casos, pode estar relacionada a fatores desconhecidos. Outras razões são consideradas, tais como

hiperlipidemia, períodos extensos de ronco, eventos de apneia e hipóxia, e episódios de desaturação de oxigênio durante o sono, os quais reduzem o fluxo sanguíneo para o feto, podem também levar a natimortalidade [46, 48, 49].

Adicionalmente, os dados demonstram que até mesmo modestos aumentos de IMC materno estão associados com risco aumentado de morte fetal, natimortalidade, morte neonatal, morte perinatal, e morte infantil [34]. Todavia, é preciso cautela ao estabelecer a relação entre obesidade materna e mortalidade da prole, visto que diversas variáveis confundidoras podem influenciar esta relação, tais como diabetes não diagnosticada, idade gestacional no nascimento, qualidade da dieta, entre outras, e não foram consideradas pelos estudos incluídos.

Controversamente, outra meta-análise incluída [41], a qual avaliou 29 estudos, demonstrou que sobrepeso e obesidade leve não alteram o risco para nascimento prematuro (menos de 37 semanas). Todavia, observou-se um aumento consistente e significativo no risco de nascimento prematuro com o aumento das classes de IMC materno: aumento de 43% para obesidade grau I, 96% para obesidade grau II e 127% para obesidade grau III. Um ano depois, em 2010, McDonald e cols. [40] publicaram outra meta-análise demonstrando que o risco de nascimento prematuro induzido é aumentado em casos de mães com sobrepeso e obesidade.

Esse estudo ressalta a necessidade da realização de novos estudos para investigar por que mulheres com sobrepeso e obesidade apresentam maior risco de terem filhos nascidos prematuramente, e determinar métodos efetivos para controle de peso em mulheres com idade gestacional e/ou com intenção de engravidar. Adicionalmente, nosso estudo identificou que diversos defeitos congênitos fetais e embrionários estão associados com sobrepeso e obesidade maternos.

Com relação à associação entre IMC materno e paterno e obesidade dos filhos,

resultados encontrados na *overview of reviews* foram limitados para avaliar esta hipótese. Logo, a ausência de efeito significativo pode estar atribuída à falta de poder dos estudos. Vindo ao encontro desta hipótese, o estudo observacional realizado por nosso grupo e incluído nesta tese demonstrou uma associação significativa entre mães com sobrepeso ou obesidade e filhos com sobrepeso ou obesidade, assim como pais com sobrepeso ou obesidade e filhos com sobrepeso e obesidade.

Além disso, observou-se que mães que desenvolvem hipertensão durante a gestação apresentam com maior frequência filhos com sobrepeso e obesidade. Todavia, a mesma relação não foi observada quando outros fatores como diabetes pré-gestacional, diabetes gestacional e hipertensão pré-gestacional foram avaliados. Considera-se, no entanto, que o pequeno número de mulheres afetadas com as comorbidades em questões pode ter sido um fator limitante para a análise.

Enquanto parece ser claro que o estado nutricional materno e o ambiente hormonal determinam o suprimento de nutrientes para o feto, influenciando o crescimento do mesmo e sua composição corporal, nossos dados corroboram o que é descrito na literatura sobre a persistência desses efeitos ao longo da vida [50]. Segundo estudos conduzidos anteriormente, existe uma prevalência maior de obesidade entre indivíduos que nascem tanto com baixo como com excesso de peso [51-54].

A associação entre IMC materno e risco de câncer testicular demonstrou-se inversa e com significância limítrofe. IMC materno está associado positivamente com peso ao nascer, e elevado peso ao nascer foi demonstrado ser associado positivamente, e não inversamente, com risco de câncer testicular [55]. Ramlau-Hansen (2009) [56] reportaram uma incidência de 1,6 (IC 95% 1,0 – 2,4) para homens nascido com mais de 4,150g comparados com aqueles com peso normal ao nascer. Todavia, o sumário dos dados da literatura ainda são conflitantes. É importante notar que apenas sete estudos foram

incluídos na revisão sistemática considerada [39] e os autores ressaltam que novos estudos devem ser conduzidos a fim de esclarecer este desfecho, avaliando de forma adequada possíveis confundidores.

As causas do câncer testicular não são ainda totalmente esclarecidas. Todavia, acredita-se que fatores genéticos e ambientais certamente estão envolvidos. O peso materno influencia a regulação hormonal intrauterina, e devido ao aumento da incidência de obesidade, especula-se que este fator esteja parcialmente relacionado com o aumento da incidência de câncer testicular [39].

Obesidade materna durante a gestação foi também associada com risco aumentado do desenvolvimento de asma ou chiado nos filhos. Os autores mencionam que a obesidade materna é também um fator de risco de obesidade dos filhos, e o risco elevado de asma poderia ser parcialmente atribuído à obesidade das próprias crianças. Todavia, é pouco provável que tal confundidor tenha interferido nos resultados das análises, visto que a maior parte dos estudos incluídos nesta meta-análise [35] ajustaram as análises para peso ao nascer ou peso ou IMC da criança no momento da avaliação do desfecho [35].

Finalmente, foi possível observar que a obesidade materna contribui significativamente para prognósticos negativos para a mãe e para o bebê durante o período de parto e cuidados imediatos pós-parto [44]. A obesidade possui um impacto negativo na saúde reprodutiva da mulher, o que leva a riscos para ambos, a mãe e o bebê. Existe uma relação entre a síndrome do ovário policístico, infertilidade, e insucesso no tratamento de fertilidade, nas quais perda de peso tem demonstrado poder contribuir de forma positiva.

Além disso, conforme citado anteriormente, há um risco aumento para desenvolvimento de diabetes, desordens hipertensivas, pré-eclâmpsia e complicações

tromboembólicas entre mulheres com sobrepeso e obesidade durante a gestação, em comparação com mulheres de peso normal. Além de todos os riscos relacionados à saúde, este estudo demonstrou que obesidade materna possui um impacto negativo no serviço de parto [57-65]. Diversos problemas associados a obesidade materna no momento do parto são descritos na literatura. Sabe-se que a necessidade de cesariana é mais frequente nesta classe de pacientes. Além disso, estima-se que os custos pré-natais de mulheres com sobrepeso e obesidade sejam de 5,4 a 16,2 vezes maior quando comparados com mulheres de peso normal [66-68].

É de importância notar que os estudos apresentaram variabilidade em termos de definições utilizadas para obesidade, as quais poderiam afetar as interpretações dos resultados. Foram utilizadas diferentes definições para peso normal, sobrepeso e diferentes categorias de obesidade. Além disso, alguns estudos utilizaram medidas diretas de peso e altura das mães e outros, apenas as medidas reportadas pelas mesmas.

8 CONCLUSÕES

Frente aos resultados apresentados anteriormente, conclui-se que sobrepeso e obesidade maternos estão associados com uma série de complicações tanto para a mãe quando para o bebê, a curto, médio e longo prazo; o que pode ser observado tanto em dados provenientes da literatura, na *overview of reviews*, quanto no estudo observacional conduzido. Sugere-se que diretrizes para manutenção de peso de mulheres que planejam engravidar deveriam definitivamente considerar estes resultados a fim de reduzir as taxas de sobrepeso e obesidade maternas e seus desfechos negativos nos filhos.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Obesity and overweight. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acesso em 18 de janeiro, 2014.
2. Pense 2009 Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar 2009
3. O'Reilly JR, Reynolds RM. The risk of maternal obesity to the long-term health of the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(1):9-16.
4. Nodine PM, Hasting-Tolsma M. Maternal obesity: improving pregnancy outcomes. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2012;37(2):110-5.
5. Aviram A, Hod M, Yogev Y. Maternal obesity: implications for pregnancy outcome and long-term risks-a link to maternal nutrition. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;115(Suppl):S6-10.
6. Tenenbaum-Gavish K, Hod M. Impact of maternal obesity on fetal health. *Fetal Diagn Ther*. 2013;3(1):1-7.
7. Schonfeld-Warden N, Warden CH. Pediatric obesity. An overview of etiology and treatment. *Pediatr Clin North Am*. 1997;44(2):339-61.
8. Parra-Cabrera S, Hernández B, Durán-Arenas L, Lopez-Arellano O. [Alternative models for the epidemiological analysis of obesity as a public health problem]. *Rev Saude Publica*. 1999;33(3):314-25.
9. ERM Z. Obesidade na infância e adolescência. *Rev Saude Publica*. 1996;14:124-33.
10. Pérusse L, Bouchard C. Gene-diet interactions in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(5 Suppl):1285S-90S.

11. Waterland RA, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(2):179-97.
12. Hoffman DJ, Sawaya AL, Verreschi I, Tucker KL, Roberts SB. Why are nutritionally stunted children at increased risk of obesity? Studies of metabolic rate and fat oxidation in shantytown children from São Paulo, Brazil. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):702-7.
13. Gaudet L, Ferraro ZM, Wen SW, Walker M. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:640291.
14. Mamun AA, Mannan M, Doi SA. Gestational weight gain in relation to offspring obesity over the life course: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Obs Rev.* 2014;15(4):338-47.
15. Tie HT, Xia YY, Zeng YS, Zhang Y, Dai CL, Guo JJ, et al. Risk of childhood overweight or obesity associated with excessive weight gain during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(2):247-57.
16. Benton PM, Skouteris H, Hayden M. Does maternal psychopathology increase the risk of pre-schooler obesity? A systematic review. *Appetite.* 2015;5(87C):259-82.
17. Andrese NJ, Hyde MJ, Gale C, Parkinson JR, Jeffries S, Holmes E, et al. Effect of maternal body mass index on hormones in breast milk: a systematic review. *PLoS One.* 2014;9(12):e11543.
18. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med.* 1976;295(7):349-53.
19. Wagner CL. Amniotic fluid and human milk: a continuum of effect? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 May;34(5):513-4.

20. Hirai C, Ichiba H, Saito M, Shintaku H, Yamano T, Kusuda S. Trophic effect of multiple growth factors in amniotic fluid or human milk on cultured human fetal small intestinal cells. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 May;34(5):524-8.
21. Hamosh M. Bioactive factors in human milk. *Pediatr Clin North Am.* 2001 Feb;48(1):69-86.
22. Casabiell X, Piñeiro V, Tomé MA, Peinó R, Diéguez C, Casanueva FF. Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(12):4270-3.
23. Vatten LJ, Nilsen ST, Odegård RA, Romundstad PR, Austgulen R. Insulin-like growth factor I and leptin in umbilical cord plasma and infant birth size at term. *Pediatrics.* 2002;109(6):1131-5.
24. Lucas A, Sarson DL, Blackburn AM, Adrian TE, Aynsley-Green A, Bloom SR. Breast vs bottle: endocrine responses are different with formula feeding. *Lancet.* 1980;1(8181):1267-9.
25. Dewey KG. Is breastfeeding protective against child obesity? *J Hum Lact.* 2003;19(1):9-18.
26. Michaelsen KF HC, Schack-Nielsen L, Molgaard C. Does an excessive protein intake early in life cause health problems such as obesity later in life? *Public Health Issues Infant Child Nutr.* 2002;48:279-93.
27. Cochrane handbook. Disponível em <http://www.cochrane.org/training/cochrane-handbook>. Acesso em 18 de setembro, 2013.
28. Walker E, Hernandez AV, Kattan MW. Meta-analysis: Its strengths and limitations. *Cleve Clin J Med.* 2008;75(6):431-9.
29. The Cochrane Collaboration. Disponível em <http://www.cochrane.org/>. Acesso em 25 de outubro, 2013.

30. Umscheid C. A primer on performing systematic reviews and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;57(5):725-34.
31. SIGN. Available: www.sign.ac.uk/methodology.filters.html. Disponível em 18 de janeiro, 2014.
32. Cai GJ, Sun XX, Zhang L, Hong Q. Association between maternal body mass index and congenital heart defects in offspring: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):91-117.
33. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2014;311(15):1536-46.
34. Meehan S, Beck CR, Mair-Jenkins J, Leonard-Bee J, Puleston R. Maternal obesity and infant mortality: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;133(5):863-71.
35. Forno E, Young OM, Kumar R, Simhan H, Celedón JC. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics.* 2014;134(2):e535-46.
36. Patro B, Liber A, Zalewski B, Poston L, Szajewska H, Koletzko B. Maternal and paternal body mass index and offspring obesity: a systematic review. *Ann Nutr Metab.* 2013;63(1-2):32-41.
37. Zwink N, Jenetzky E, Brenner H. Parenteral risk factors and anorectal malformations: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(25):1-16.
38. Van Lieshout RJ, Taylor VH, Boyle MH. Pre-pregnancy and pregnancy obesity and neurodevelopmental outcomes in offspring: a systematic review. *Obes Rev.* 2011;12(5):e548-59.

39. Alam SS, Cantwell MM, Cardwell CR, Cook MB, Murray LJ. Maternal body mass index and risk of testicular cancer in male offspring: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2010;34(5):509-15.
40. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J, Knowledge Synthesis Group. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;341(c3428):1-20.
41. Torloni MR, Betrán AP, Daher S, Widmer M, Dolan SM, Menon R, et al. Maternal BMI and preterm birth: a systematic review of the literature with meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(11):957-70.
42. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(6):636-50.
43. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(6):611-9.
44. Heslehurst N, Simpson H, Eills LJ, Wilkinson J, Lang R, Brown TJ, et al. The impact of maternal BMI status on pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resources implications: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2008;9(6):635-83.
45. Chu SY, Kim SY, Lau J, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, et al. Maternal obesity and risk of stillbirth: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(3):223-8.
46. Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1923-35.
47. Goldenberg RL, Kirby R, Culhane JF. Stillbirth: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;16:79-94.

48. Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS, Alvarez M, Lapinski R, Berkowitz RL. Risk factors for severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1994;83:357-61.
49. Maasilta P, Bachour A, Teramo K, Polo O, Laitinen LA. Sleep-related disordered breathing during pregnancy in obese women. *Chest.* 2001;120:1448-54.
50. Zhang S, Rattanaatray L, Morrison JL, Nicholas LM, Lie S, McMillen IC. Maternal obesity and the early origins of childhood obesity: weighting up the benefits and costs of maternal weight loss in the periconceptual period of the offspring. *Exp Diabetes Res.* 2011;2011:58579.
51. Curhan G, Willett W, Rimm E, Spiegelman D, Ascherio A, Stampfer M. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation.* 1996; 94(12):3246–50.
52. Oken E, Taveras E, Kleinman K, Rich-Edwards J, Gillman M. Gestational weight gain and child adiposity at age 3 years. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(4):322.e1-8.
53. Parsons TJ, Power C, Manor O. Fetal and early life growth and body mass index from birth to early adulthood in 1958 British cohort: longitudinal. *Br Med J.* 2001;323(7325):1331–5.
54. Whitaker RC. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics.* 2004;114(1): e29–36.
55. Hindmarsh PC, Geary MP, Rodeck CH, Kingdom JC, Cole TJ. Factors predicting ante- and postnatal growth. *Pediatr Res.* 2008; 63:99–102.
56. Ramlau–Hansen CH, Olesen AV, Parner ET, Sørensen HT, Olsen J. Perinatal markers of estrogen exposure and risk of testicular cancer: follow-up of 1,333,873 Danish males born between 1950 and 2002. *Cancer Causes Control.* 2009; 20(9):1587–1592.

57. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obes Res.* 2002;10:551–4.
58. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod.* 1995;10:2705–12.
59. Andreasen KR, Andersen ML, Schantz AL. Obesity and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:1022–9.
60. Linne Y. Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. *Obes Rev.* 2004; 5:137–43.
61. Castro LC, Avina RL. Maternal obesity and pregnancy outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14:601–6.
62. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod.* 2004;19:1644–6.
63. Cnattingius S, Lambe M. Trends in smoking and overweight during pregnancy: prevalence, risks of pregnancy complications and adverse pregnancy outcomes. *Semin Perinatol.* 2002;26:286–95.
64. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. *Perinatal Mortality 2005.* CEMACH: London, 2007.
65. Waller K, Shaw GM, Rasmussen SA, Hobbs CA, Canfield MA, Siega-Riz A, Gallaway S, Correa A. Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161:745–50.
66. Heslehurst N, Lang R, Rankin J, Wilkinson J, Summerbell C. Obesity in pregnancy: a study of the impact of maternal obesity on NHS maternity services. *BJOG.* 2007;114: 334-42.

67. Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, Lau J, Curtis KM. Maternal obesity and risk of cesarean delivery: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2007;8:385–94.
68. Galtier-Dereure F, Boegner C, Bringer J. Weight excess before pregnancy: complications. 1995; 19:443–8.

ANEXOS

Anexo 1 – Estratégia de busca utilizada para o PubMed

Busca	Estratégia	Resultados
#38	Search (#36 AND #37)	2130
#37	Search ("Maternal-Fetal Relations"[Mesh] OR "Pediatric Obesity"[Mesh] OR "Maternal overweight" OR "Maternal obesity" OR "Maternal body mass index" OR "Overweight in mothers" OR "Obesity in mothers" OR "maternal body mass index in mothers" OR "Maternal BMI" OR "BMI in mothers" OR ("obesity" AND ("fetal" OR "offspring" or "child" or "congenital" or "infants")))	37795
#36	Search (35 not 34)	754305
#35	Search (7 or 16 or 22 or 27)	5328523
#34	Search or/28-30,33	372
#33	Search (31 not (31 and 32))	693561
#32	Search human/	14005749
#31	Search animal/	5435645
#30	Search Editorial/	385787
#29	Search Letter/	906416
#28	Search Comment/	616092
#27	Search (25 and 26)	98708
#26	Search Review/	2361573
#25	Search (23 or 24)	2207442
#24	Search data extraction.ab.	3425891
#23	Search selection criteria.ab.	349991
#22	Search or/17-21	9379
#21	Search manual search\$.ab.	75924
#20	Search relevant journals.ab.	321831

#19	Search hand-search\$.ab.	363168
#18	Search bibliograph\$.ab.	0
#17	Search reference list\$.ab.	448100
#16	Search or/8-15	11260
#15	Search cancerlit.ab.	0
#14	Search bids.ab.	0
#13	Search science citation index.ab.	3543
#12	Search ((cinahl or cinhal).ab.)	162
#11	Search ((psychinfo or psycinfo).ab.)	121
#10	Search ((psychlit or psyclit).ab.)	18
#9	Search embase.ab.	0
#8	Search cochrane.ab.	8
#7	Search or/1-6	188627
#6	Search exp Review Literature as Topic/	191
#5	Search ((systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.)	0
#4	Search Meta-Analysis/	83762
#3	Search metaanaly\$.tw.	0
#2	Search meta analy\$.tw.	102091
#1	Search Meta-Analysis as Topic/	36057

Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Anexo 3 – Comprovante de submissão para a revista *Obesity Reviews*

Submitted Manuscripts

Manuscript ID	Manuscript Title	Date Created	Date Submitted	Status
OBR-02-15-2170	HOW DO MATERNAL OVERWEIGHT AND OBESITY AFFECT OFFSPRING OUTCOMES? AN OVERVIEW OF REVIEWS [View Submission] (Cover Letter)	12-Feb-2015	12-Feb-2015	EO: Needs, Ellie ◀ Awaiting EO Processing

[▲ top](#)

Anexo 4 – Artigo submetido para a revista *Obesity Reviews*

HOW DO MATERNAL OVERWEIGHT AND OBESITY AFFECT OFFSPRING OUTCOMES? AN OVERVIEW OF REVIEWS

ABSTRACT

BACKGROUND: Maternal overweight or obesity may cause serious consequences for both mother and child.

OBJECTIVE: To summarize the evidences from systematic reviews, through an overview of reviews, on how maternal overweight and obesity affect offspring outcomes.

METHODS: An electronic search (from their inception date up to September 2014) was conducted in PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, EMBASE and Lilacs. Limits and restrictions for date and language were not used. We conducted an analysis of references and citation of the included systematic reviews. Two reviewers independently extracted data and assessed the methodological quality of each systematic review according to the AMSTAR criteria. Quality was evidence was evaluated, and we provide a descriptive analysis of the findings.

MAIN RESULTS: Maternal overweight and obesity were demonstrated to be associated with stillbirth, fetal death and infant death. Being overweight or slightly obese seem to not modify the overall risk for preterm birth, the risk of induced preterm birth was increased in overweight and obese women. Congenital defects such as neural tube defect, spina bifida, cardiovascular anomalies, septal anomalies, cleft palate, cleft lip and palate, anorectal atresia, hydrocephaly, and limb reduction anomalies. The risk of gastroschisis among

obese mothers was reduced. There was limited data on neurodevelopmental outcomes, anorectal malformations in offspring, and risk of testicular cancer. Maternal overweight and obesity are associated with risk of asthma and wheezing in children, and has a negative impact on the immediate postpartum care for both mother and baby.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE: Maternal overweight and obesity were demonstrated to negatively impact on offspring endpoints. Weight management guidelines for woman who plan pregnancies should definitely consider these findings to reduce the burden of offspring negative outcomes.

BACKGROUND

The World Health Organization (WHO) estimates that approximately 2.3 billion adults will be overweight and 700 million will be obese in 2015 [1]. The incidence of obesity in pregnancy is increasing and has become a global epidemic, which affects the developed and developing world [2]. Previous studies demonstrate that maternal overweight and obesity is associated with severe consequences for both mother and child [3]. Data from the literature indicates that maternal obesity may program offspring predisposition to several chronic, later-life diseases.

Second the over nutrition hypothesis, high maternal glucose, free fatty acid and amino acid concentrations result in permanent changes in appetite control, neuroendocrine functioning and/or energy metabolism in the developing fetus, thus leading to risk of adiposity, with accompanying risk of metabolic and cardiovascular disease in later life. Those facts may explain the association between maternal and offspring obesity [4].

The implications of obesity are several and extend into reproductive health, with

significant short- and long-term health risks especially when women enter pregnancy with an obese body mass index (BMI). Data indicates that health risks for mother include pregnancy-related mortality, gestational diabetes, postpartum hemorrhage, increased Caesarean section rates and infections [3,5-7]. Additionally, health risks for offspring include stillbirth, neonatal death, congenital anomalies, reduced breastfeeding, extremes of high or low birth weight, and the long-term development of obesity and obesity related diseases [3,5-7].

Due to this, many studies have been investigating the effects of mother overweight and obesity on offspring development, and some systematic reviews have been published in this area summarizing the results for specific outcomes. Thus, the aim of this study was to summarize the evidences from systematic reviews, through an overview of reviews, on how maternal overweight and obesity affect offspring outcomes.

METHODS

This overview of reviews was conducted in accord with the guidelines published on Chapter 22 of the Cochrane Handbook [8].

Criteria for considering reviews for inclusion

We included systematic reviews of any type of observational studies evaluating the association between maternal overweight and obesity and offspring outcomes.

Search methods for identification of reviews

We searched the following databases for review (from their inception date up to September 2014): PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR),

EMBASE, and Lilacs. The search strategies for systematic reviews included the SIGN filters [9] for systematic reviews in MEDLINE and EMBASE, which was combined with selected index terms and free text terms. The search strategy was translated for each database using the appropriate vocabulary as applicable. We did not use limits and restrictions for date and language. We provide the search strategy used for PubMed in **Appendix Table 1**.

We conducted references and citation analyses of the included systematic reviews to verify any missing studies attending our eligibility criteria.

Data collection and analysis

Selection of reviews

We downloaded all titles and abstracts retrieved from the electronic searching to the reference manager EndNote Web. We removed duplicates and two review authors (SC, AB) independently evaluated the remaining references. The reviewers excluded the citations that clearly did not meet our eligibility criteria, and kept and retrieved the full-text of the potentially eligible studies. Reviewers independently evaluated full-text articles and determined study eligibility. Disagreements were solved by discussion, and if it persisted, we sought a third reviewer's opinion (CGR).

Data extraction and management

Two reviewers independently extracted data from the included studies into a data extraction form. Disagreements were solved by discussion.

Assessment of methodological quality of included reviews

Quality of included reviews

Methodological quality of each systematic review was assessed using the AMSTAR (A MeaSurement Tool to Assess Reviews) [10]. This tool makes use of 11 criteria to assess

the degree to which review methods are unbiased. The included reviews were categorized into bottom (score 0 to 3), middle (score 4 to 7), and upper (score 8 to 11) tertiles. A review that adequately met all of the 11 criteria was considered to be of the highest quality. Two review authors independently conducted quality assessment. Discussion between review authors solved disagreements.

Quality of evidence in included reviews

Two reviewers independently assessed the overall quality of the included reviews by examining the methods used for assessing risk of bias of the individual included studies. We have summarized the methods used to assess methodological quality, including details regarding the tools used, the dimensions assessed, and the overall results of the evaluation.

Data synthesis

We have provided a descriptive summary of the results for the individual reviews for each of the primary outcomes.

RESULTS

Description of included reviews

Of the 2286 citations initially identified by the electronic searches, we excluded 2228 records by analyzing titles and abstracts against our eligibility criteria. Thus, 26 citations were selected for full-text evaluation, from which 14 systematic reviews were included in this overview of reviews [11-24]. **Appendix Figure 1** demonstrates study selection workflow.

Characteristics of the included studies

The main characteristics of each systematic review included are demonstrated in **Table 1**, including authors and year of publication, study aim, number of included studies, characteristics and number of participants, and study outcomes.

Methodological quality of included reviews

Quality of included reviews

Based on the AMSTAR tool, one study was considered to be of high quality (7%) [13], 10 studies were rated as moderate quality (71%) [11, 12, 14-16, 18-21, 23] and three studies presented low quality (21%) [17, 22, 24]. **Table 2** summarizes the methodological quality assessment of the included systematic reviews.

Quality of evidence of included reviews

Of the 14 included, only nine (64,3%) described to have used methods to evaluate the risk of bias of included studies. The following tools were used: modified or regular Newcastle-Ottawa Scale (NOS) [12, 13, 17, 18], STROBE [14, 15, 20], Scottish Intercollegiate Guidelines Network methodology checklist [23], and two studies [19, 21] adopted a specific methods for risk of bias assessment. Of the 10 systematic reviews that mentioned to have used methods to assess the risk of bias of included studies, nine described the evaluation in the manuscript. **Appendix Table 2** summarizes the assessment of quality of evidence of included studies.

Synthesis of results

Maternal obesity and stillbirth, fetal death and infant death

Chu et al (2007) [24] conducted a meta-analysis to summarize the available epidemiologic evidence on the relationship between maternal overweight and obesity and risk of stillbirth. For the cohort studies, the rates of stillbirth for normal-weight women

ranged from 2 in 1000 to 7 in 1000, except for one study that had been conducted in a developing country in Africa that reported a stillbirth rate of eight in 100 in normal-weight women. Meta-analysis demonstrated odds of a stillbirth of 2.07 (95% CI, 1.59-2.74) higher among overweight and obese pregnant women, respectively, compared with normal weight pregnant women. When only cohort studies were analyzed separately, the meta-analysis did not change.

In 2014, Aune et al [12] conducted a systematic review and meta-analysis of cohort studies of maternal BMI and risk of fetal death, stillbirth and infant death. Eighteen cohort studies were included in the analysis of maternal BMI and stillbirth risk and included more than 16274 stillbirths among 3288688 participants. The summary of RR per 5 BMI units was 1.24 (95% CI, 1.18-1.30; I²=80%; P<0.001 for heterogeneity). This meta-analysis demonstrated high heterogeneity, which appeared to be due to the largest study in the sample. For BMI levels of 20, 25 and 30, absolute risks per 10000 pregnancies were 40 (reference standard), 48 (95% CI, 46-51), and 59 (95% CI, 55-63), respectively. Among studies that analyzed results for antepartum and intrapartum stillbirths gave summary RRs of 1.28 (95% CI, 1.15-1.43, I²=83.7%; P=0.001 for heterogeneity), and 0.90 (95%CI, 0,76-1,06; I²=0%; P=0.99 for heterogeneity) per 5 BMI units, respectively.

The same meta-analysis from Aune et al (2014) [12] investigating the association between maternal BMI and fetal death, including more than 10147 deaths among 690622 participants. In the dose response analysis, the summary RR per 5 BMI units was 1.21 (95% CI, 1.09-1.35; I²=77.6%; P<0.001 for heterogeneity). For BMI levels of 20, 25 and 30, absolute risks per 10000 pregnancies were 76 (reference standard), 82 (95% CI, 76-88), and 102 (95% CI, 93-112), respectively. Five studies were included in the analysis of BMI and miscarriages and the summary in the analysis of maternal BMI and miscarriages and the summary RR per 5 BMI units was 1.16 (95% CI, 1.07-1.26; I²=33.0%; P=0.20 for

heterogeneity).

Aune et al [12] also analyzed the relation between maternal BMI and infant death. Four cohort studies, 1043,44 were included in the analysis of maternal BMI and infant death and included 4983 deaths among 1 491 879 participants. The summary RR per 5 BMI units was 1.18 (95% CI, 1.09-1.28; $I^2 = 79.0\%$; $P = 0.003$ for heterogeneity). There was evidence of a nonlinear association ($P < 0.001$ for nonlinearity) with a flattening of the curve at lower BMI levels. For BMI values of 20, 25, and 30, absolute risk was 33 (reference standard), 37 (95% CI: 34-39), and 43 (95% CI: 40-47) infant deaths per 10 000 pregnancies, respectively.

The relationship between infant mortality and maternal BMI was also evaluated by Meehan et al (2014) [13]. In this study, obese maternal BMI is associated with a 1.42 times increase in the odds of infant death compared with healthy maternal BMI and that these odds are highest in those with a BMI ≥ 35 (OR 2.03); however, residual confounding may explain these findings.

Maternal BMI and preterm birth and low birth weight

Torloni et al (2009) [20] evaluated the association between high prepregnancy maternal BMI and preterm birth (PTB). Based on the pooled adjusted OR of the 39 studies (36 cohorts and three case-controls), being overweight or slightly obese does not seem to modify the overall risk for PTB (537 weeks gestation, all subtypes). However, in women with obesity grade II the risk is 33% higher and in those with grade III obesity it is 83% higher than in normal weight women. The only existing study with an adjusted OR for maternal BMI and moderate PTB indicates that as a woman's BMI increases, her risk of delivering between 32 and 36 weeks also increases progressively. After adjusting for potential confounders, pre obese women have the same risk as average weight women for PTB ≥ 32 weeks. However, there is a significant and consistent increase in the risk very

PTB with higher grades of obesity: the risk increases 43% for grade I, 96% for grade II and 127% for grade III obese women.

A study from MacDonald et al (2010) [19] investigated the association between overweight and obesity in women and risk of preterm birth and low birth weight infants. Although the overall risk of preterm birth was similar in overweight and obese women and women of normal weight, the risk of induced preterm birth was increased in overweight and obese women (relative risk 1.30, 95% confidence interval 1.23 to 1.37). Although overall the risk of having an infant of low birth weight was decreased in overweight and obese women (0.84, 0.75 to 0.95), the decrease was greater in developing countries than in developed countries (0.58, 0.47 to 0.71 v 0.90, 0.79 to 1.01). After accounting for publication bias, the apparent protective effect of overweight and obesity on low birth weight disappeared with the addition of imputed "missing" studies (0.95, 0.85 to 1.07), whereas the risk of preterm birth appeared significantly higher in overweight and obese women (1.24, 1.13 to 1.37).

Maternal body mass index and congenital developmental defects

Several studies have evaluated the association between maternal BMI and congenital developmental defects. We included in this overview of reviews 5 systematic reviews that assessed this finding.

Rasmussen et al (2008) [22] assessed the association between maternal obesity and risk of neural tube defect (NTD). Unadjusted odds ratios for an NTD-affected pregnancy were 1.22 (95% CI, 0.99-1.49), 1.70 (95% CI, 1.34-2.15), and 3.11 (95% CI, 1.75-5.46) among overweight, obese, and severely obese women, respectively, compared with normal-weight women. Maternal obesity was associated with an increased risk of an NTD-affected pregnancy.

A study from Stothard et al (2009) [21] investigated the association between

maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies. Pooled ORs for overweight and obesity were calculated for 16 and 15 anomaly groups or subtypes, respectively. Compared with mothers of recommended BMI, obese mothers were at increased odds of pregnancies affected by neural tube defects (OR, 1.87; 95% confidence interval [CI], 1.62-2.15), spina bifida (OR, 2.24; 95% CI, 1.86-2.69), cardiovascular anomalies (OR, 1.30; 95% CI, 1.12-1.51), septal anomalies (OR, 1.20; 95% CI, 1.09-1.31), cleft palate (OR, 1.23; 95% CI, 1.03-1.47), cleft lip and palate (OR, 1.20; 95% CI, 1.03-1.40), anorectal atresia (OR, 1.48; 95% CI, 1.12-1.97), hydrocephaly (OR, 1.68; 95% CI, 1.19- 2.36), and limb reduction anomalies (OR, 1.34; 95% CI, 1.03-1.73). The risk of gastroschisis among obese mothers was significantly reduced (OR, 0.17; 95% CI, 0.10-0.30).

Another study from Lieshout et al (2011) [17] evaluated the association between pre-pregnancy and pregnancy obesity and neurodevelopmental outcomes in offspring. Data suggest that the offspring of obese pregnancies may be at increased risk of cognitive problems and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in childhood, eating disorders in adolescence and psychotic disorders in adulthood. Given the limitations of existing data, these findings warrant further study.

Zwink et al (2011) [16] evaluated the association between parenteral risk factors and anorectal malformations (ARM). This systematic review included 22 publications from which three investigated the association between maternal pre-pregnancy obesity (IMC \geq 30) and ARM. Risks were consistently increased in two studies (OR, 1.87; 95% CI, 1.42-2.47; and OR, 1.46; 95% CI, 1.10-1.95). By categorizing maternal obesity into three classes (adipositas I [BMI 30-34.9], adipositas II [BMI 35-39.9] and morbid obesity [BMI \geq 40]), data showed a particularly strong risk increase of ARM for morbid obesity (OR, 3.72; 95% CI, 1.70-7.07). Among three studies assessing maternal overweight, a significant

association with ARM was observed in only one (OR, 1.8; 95% CI, 1.1-3.0). No such association was found with paternal overweight in this study (OR, 0.8; 95% CI, 0.5-1.3).

Finally, a systematic review from Cai et al (2014) [11] investigated the relationship between maternal body mass index and all congenital heart defects (CHDs) combined in 11 heart defects. A dose-response effect was observed between overweight, moderate obesity, and severe obesity and a pregnancy with any CHD (the pooled ORs: OR, 1.08 [95% CI, 1.02-1.15]; OR, 1.15 [95% CI, 1.11-1.20]; and OR, 1.39 [95% CI, 1.31-1.47], respectively) as well as some individual defects such as hypoplastic left heart syndrome, pulmonary valve stenosis, and outflow tract defects. When excluded mothers with diabetes mellitus, the pooled ORs for all CHDs combined were 1.12 (95% CI, 1.04-1.20) and 1.38 (95% CI, 1.20-1.59) for moderately obese and severely obese, respectively. The highest increased risk was severely obese mothers for tetralogy of Fallot (OR, 1.94; 95% CI, 1.49-2.51). The results of our study showed that increasing maternal BMI index was associated with an increasing risk of CHDs; severe obesity was an even greater risk factor for the development of CHDs.

Maternal and paternal BMI and offspring obesity

A study from Patro et al (2013) [15] evaluated the associations of offspring BMI or adiposity with pre-pregnancy BMI or adiposity of the mother and the father. Mean age of offspring varied from 7 to 16 years, among the five studies that presented these data as mean. The other two studies presented these data as range varying between 4 and 6 years, and 9 and 11 years. Two groups of trials presented different data from the same parent-offspring cohorts (the Avon Longitudinal Study of Parents and Children, ALSPAC, and the Mater-University Study of Pregnancy, MUSP). In total, 3 large birth cohorts and 1 additional small study were identified. Three studies provided a direct comparison of parent-offspring associations, with a statistically stronger maternal influence found only in

the MUSP cohort. Equivocal results were obtained from all studies describing the ALSPAC cohort. The parental effect (indirectly estimated based on the presented odds ratio) was similar in the Finnish cohort. In 1 additional small study, maternal BMI was found to be a strong predictor of childhood obesity. Thus, there was only limited evidence to support the 'fetal overnutrition hypothesis'.

Maternal body mass index and risk of testicular cancer in male offspring

A study from Alam et al (2010) [18] evaluated the association between maternal weight and risk of testicular cancer in male offspring. The pooled estimate was based on data from over 2,400 cases and 3,500 controls obtained from six case-control studies and indicates that high compared with normal maternal BMI is associated with a decrease in testicular cancer risk (OR 0.82; 95% CI 0.65-1.02), although the results were only borderline statistically significant. There was no evidence to suggest an association for low compared with normal maternal BMI and testicular cancer risk in offspring.

Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma

Forno et al (2014) [14] assessed whether maternal obesity in pregnancy (MOP) or increased maternal gestational weight gain (GWG) increased the risk of asthma in offspring. Twelve studies reported maternal obesity. Age of children was 14 months to 16 years. MOP was associated with higher odds of asthma or wheeze ever (OR = 1.31; 95% confidence interval [CI], 1.16–1.49) or current (OR = 1.21; 95% CI, 1.07–1.37); each 1-kg/m² increase in maternal BMI was associated with a 2% to 3% increase in the odds of childhood asthma. Maternal underweight and low GWG were not associated with childhood asthma or wheeze. Meta-regression showed a negative association of borderline significance for maternal asthma history (P = .07).

Maternal BMI status on pregnancy outcomes with immediate short-term

obstetric resource implications

Heslehurst et al (2008) [23] investigated relationships between obesity and impact on obstetric care. Maternal obesity significantly contributes to a poorer prognosis for mother and baby during delivery and in the immediate post-partum period.

DISCUSSION

This overview of review aiming to investigate the association between maternal overweight or obesity and offspring outcomes demonstrated results in the following fields: maternal obesity or BMI with stillbirth, fetal death and infant death; preterm birth and low birth weight; congenital developmental defects; offspring obesity; testicular cancer in male offspring; childhood asthma; and pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resources implications.

One of the included meta-analysis [24] estimates that the risk of stillbirth is almost twice as high among obese pregnant woman. It is possible that different definitions of stillbirth could have contributed to the lower summary estimates in studies from North and Latin America compared with European ones. The physiological pathways by which obesity may increase the risk of stillbirth are not totally clarified. It is known that obesity during pregnancy increases the risks of gestational diabetes and hypertension, both which are risk factors for stillbirth [25, 26]. However, the association between obesity and stillbirth cannot be fully explained by diabetes and hypertensive disorders, and some cases may be related to unrecognized factors [27-31]. Other reasons such as hyperlipidemia, extended periods of snoring, more apnea-hypoxia events, and episodes of oxygen desaturation during sleep, which can reduce blood flow to fetus and led to increased risk of stillbirth [25, 32, 33]. Additionally, data demonstrated that even modest increases in maternal BMI were associated with increased risk of fetal death, stillbirth, neonatal death, perinatal death, and

infant death [13]. However, we need to be careful when stating the association between maternal obesity and risk for infant death, since some confounders such as undiagnosed diabetes, gestational age at birth, dietary quality were not evaluated in these analyses.

Controversially, meta-analysis from Torloni et al (2009) [20], which was based on 39 studies, demonstrated that being overweight or slightly obese does not seem to modify the overall risk for PTB (<37 weeks gestation, all subtypes). However, there is a significant and consistent increase in the risk very PTB with higher grades of obesity: the risk increases 43% for grade I, 96% for grade II and 127% for grade III obese women. Similarly, a year later MacDonald et al (2010) [19] demonstrated that the risk of induced preterm birth was increased in overweight and obese women. In sum, this study concluded that future research is needed to try to determine why overweight and obese women are at risk of preterm birth, and to determine effective methods of weight loss in women of childbearing age before pregnancy.

Additionally, when assessing maternal BMI and the risk of risk of congenital developmental defects, included systematic reviews demonstrated increased risk for NTD among overweight, obese and severely obese women [22]; increased OR for 16 and 15 anomaly groups and subtypes, respectively [21]; increased risk of cognitive problems and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in childhood, and eating disorders in adolescence and psychotic disorders in adulthood [17]. Evidence on risk factors for ARM from epidemiological studies were limited [16]. Finally, data demonstrated that increasing maternal BMI was associated with an increasing risk of CHDs; severe obesity was an even greater risk factor for the development of CHDs [11]. According to the authors, obese pregnant woman present higher risk to have prepregnancy diabetes mellitus, which is a well-known risk factor for NTDs; thus, the association with maternal obesity and NTD risk could have been related to the fact that some obese women also had diabetes mellitus

[22].

In relation to the association between maternal and paternal BMI and offspring obesity there was limited data to support the hypothesis. Other reports are limited to mean parental BMI only. Therefore, the lack of any effect or the very small maternal effect might be due to a lack of power (very low rate of obesity), even in large sample sizes. The majority of authors of the included studies evaluated the association of maternal and paternal BMI with childhood BMI [15].

Meta-analysis evaluating the association between maternal BMI and risk of testicular cancer showed an inverse association between high maternal BMI and testicular cancer risk of borderline statistical significance. However, only seven studies were included and the authors understand that further primary studies with adjustment for appropriate confounders are required [18].

When evaluated the relationship between MOP or increased, it was demonstrated that MOP was associated with higher odds of asthma or wheeze ever or current. The authors mention that maternal obesity is also a risk factor for childhood obesity, and the elevated risk of asthma could result partly from the child's own obesity; however, such confounding is unlikely given that most of the included studies adjusted for birth weight or for the child's weight or BMI at the time of assessment of the outcome [14].

Finally, it was demonstrated that maternal obesity significantly contributes to a poorer prognosis for mother and baby during delivery and in the immediate post-partum period. National clinical guidelines for management of obese pregnant women, and public health interventions to help safeguard the health of mothers and their babies are urgently required [23].

The variability among studies in the definitions that were used for maternal obesity could have affected our findings. Studies used different definitions for normal weight,

overweight, obese, and severe obese categories and varied in whether body weights and heights were self-reported or measured. Either way, based on these facts, weight management guidelines for woman who plans pregnancies should definitely consider these findings to reduce the burden of offspring negative outcomes.

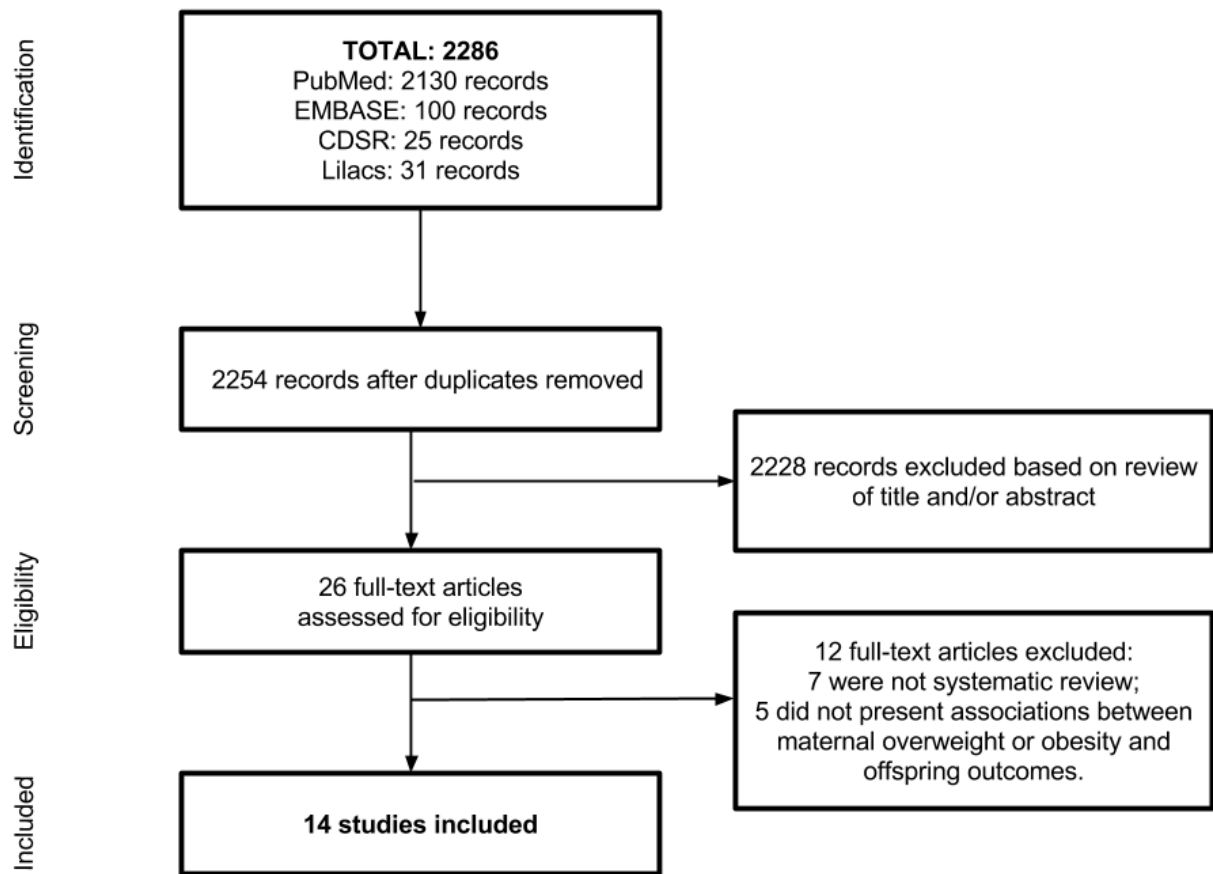
REFERENCES

1. WHO: Obesity and overweight. (2013) Fact sheet 311. Available: who.int/publications/en. Accessed 16 July 2014.
2. McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, Aronne LJ, Barger J, Baskin M, et al. The Putative Contributors to the Obesity Epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2009;49(10):868-913.
3. O'Reilly JR, Reynolds RM. The risk of maternal obesity to the long-term health of the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(1):9-16.
4. Armitage JA, Poston L, Taylor PD. Developmental origins of obesity and the metabolic syndrome: the role of maternal obesity. *Front Horm Res*. 2008;36:73–84.
5. Tenenbaum-Gavavish K, Hod M. Impact of maternal obesity on fetal health. *Fetal Diagn Ther*. 2013;34(1):1-7.
6. Aviram A, Hod M, Yogev Y. Maternal obesity: implications for pregnancy outcome and long-term risks-a link to maternal nutrition. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;115(Suppl1):S6-10.
7. Vasudevan C, Renfrew M, McGuire W. Fetal and perinatal consequences of maternal obesity. *Arch Dis Child Neonatal Ed*. 2011;96(5):F378-82.
8. Becker LA, Oxman AD. Overview of Reviews. "In": Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. (2011) Available: <http://handbook.cochrane.org/>. Accessed 16 July 2014.

9. SIGN. Available: www.sigh.ac.uk/methodology.filters.html. Accessed 16 July 2014.
10. Developmental of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7(10):1-7.
11. Cai GJ, Sun XX, Zhang L, Hong Q. Association between maternal body mass index and congenital heart defects in offspring: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(2):91-117.
12. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(15):1536-46.
13. Meehan S, Beck CR, Mair-Jenkins J, Leonard-Bee J, Puleston R. Maternal obesity and infant mortality: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;133(5):863-71.
14. Forno E, Young OM, Kumar R, Simhan H, Celedón JC. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics*. 2014;134(2):e535-46.
15. Patro B, Liber A, Zalewski B, Poston L, Szajewska H, Koletzko B. Maternal and paternal body mass index and offspring obesity: a systematic review. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(1-2):32-41.
16. Zwink N, Jenetzky E, Brenner H. Parenteral risk factors and anorectal malformations: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(25):1-16.
17. Van Lieshout RJ, Taylor VH, Boyle MH. Pre-pregnancy and pregnancy obesity and neurodevelopmental outcomes in offspring: a systematic review. *Obes Rev*. 2011;12(5):e548-59.

18. Alam SS, Cantwell MM, Cardwell CR, Cook MB, Murray LJ. Maternal body mass index and risk of testicular cancer in male offspring: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2010;34(5):509-15.
19. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J, Knowledge Synthesis Group. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;341(c3428):1-20.
20. Torloni MR, Betrán AP, Daher S, Widmer M, Dolan SM, Menon R, et al. Maternal BMI and preterm birth: a systematic review of the literature with meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(11):957-70.
21. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(6):636-50.
22. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(6):611-9.
23. Heslehurst N, Simpson H, Ells LJ, Wilkinson J, Lang R, Brown TJ, et al. The impact of maternal BMI status on pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resources implications: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2008;9(6):635-83.
24. Chu SY, Kim SY, Lau J, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, et al. Maternal obesity and risk of stillbirth: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(3):223-8.
25. Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1923-35.
26. Goldenberg RL, Kirby R, Culhane JF. Stillbirth: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;16:79-94.

27. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:1175-82.
28. Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:463-9.
29. Simpson LL. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Semin Perinatol.* 2002;26:42-50.
30. Petersson K, Bremme K, Bottinga R, et al. Diagnostic evaluation of intrauterine fetal deaths in Stockholm 1998-99. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81:284-92.
31. Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes. *Lancet.* 2006;368:1164-70.
32. Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS, Alvarez M, Lapinski R, Berkowitz RL. Risk factors for severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1994;83:357-61.
33. Maasilta P, Bachour A, Teramo K, Polo O, Laitinen LA. Sleep-related disordered breathing during pregnancy in obese women. *Chest.* 2001;120:1448-54.

Figure 1: Workflow of study selection

Appendix Table 1: Search strategy used for Pubmed

Search	Query	Items found
#38	Search (#36 AND #37)	2130
#37	Search ("Maternal-Fetal Relations"[Mesh] OR "Pediatric Obesity"[Mesh] OR "Maternal overweight" OR "Maternal obesity" OR "Maternal body mass index" OR "Overweight in mothers" OR "Obesity in mothers" OR "maternal body mass index in mothers" OR "Maternal BMI" OR "BMI in mothers" OR ("obesity" AND ("fetal" OR "offspring" or "child" or "congenital" or "infants")))	37795
#36	Search (35 not 34)	754305
#35	Search (7 or 16 or 22 or 27)	5328523
#34	Search or/28-30,33	372
#33	Search (31 not (31 and 32))	693561
#32	Search human/	14005749
#31	Search animal/	5435645
#30	Search Editorial/	385787
#29	Search Letter/	906416
#28	Search Comment/	616092
#27	Search (25 and 26)	98708
#26	Search Review/	2361573
#25	Search (23 or 24)	2207442
#24	Search data extraction.ab.	3425891
#23	Search selection criteria.ab.	349991
#22	Search or/17-21	9379
#21	Search manual search\$.ab.	75924
#20	Search relevant journals.ab.	321831
#19	Search hand-search\$.ab.	363168

#18	Search bibliograph\$.ab.	0
#17	Search reference list\$.ab.	448100
#16	Search or/8-15	11260
#15	Search cancerlit.ab.	0
#14	Search bids.ab.	0
#13	Search science citation index.ab.	3543
#12	Search ((cinahl or cinhal).ab.)	162
#11	Search ((psychinfo or psycinfo).ab.)	121
#10	Search ((psychlit or psyclit).ab.)	18
#9	Search embase.ab.	0
#8	Search cochrane.ab.	8
#7	Search or/1-6	188627
#6	Search exp Review Literature as Topic/	191
#5	Search ((systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.)	0
#4	Search Meta-Analysis/	83762
#3	Search metaanaly\$.tw.	0
#2	Search meta analy\$.tw.	102091
#1	Search Meta-Analysis as Topic/	36057