

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

Maíra Barros Louro

**DETERMINANTES DO GANHO RÁPIDO DE PESO E A SUA INFLUÊNCIA NO
ESTADO NUTRICIONAL INFANTIL**

Belo Horizonte - MG

2022

MAÍRA BARROS LOURO

**DETERMINANTES DO GANHO RÁPIDO DE PESO E A SUA INFLUÊNCIA NO
ESTADO NUTRICIONAL INFANTIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Enfermagem.

Área de concentração: Saúde e Enfermagem.

Linha de pesquisa: Promoção da Saúde, Prevenção e Controle de Agravos.

Orientador: Professor Doutor Jorge Gustavo Velásquez Meléndez.

Belo Horizonte - MG

2022

Louro, Maíra Barros.
L892d Determinantes do ganho rápido de peso e a sua influência no estado nutricional infantil [manuscrito]. / Maíra Barros Louro. - - Belo Horizonte: 2022.
157f.: il.
Orientador (a): Jorge Gustavo Velásquez Meléndez.
Área de concentração: Saúde e Enfermagem.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem.

1. Ganho de Peso. 2. Índice de Massa Corporal. 3. Obesidade Pediátrica. 4. Polimorfismo Genético. 5. Dissertação Acadêmica. I. Meléndez, Jorge Gustavo Velásquez. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem. III. Título.

NLM: WS 103

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

ATA DE DEFESA DE TESE

ATA DE NÚMERO 186 (CENTO E OITENTA E SEIS) DA SESSÃO PÚBLICA DE ARGUIÇÃO E DEFESA DA TESE APRESENTADA PELA CANDIDATA MAÍRA BARROS LOURO PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTORA EM ENFERMAGEM.

Aos 6 (seis) dias do mês de janeiro de dois mil vinte e dois, às 09:00 horas, realizou-se a sessão pública para apresentação e defesa da tese "*DETERMINANTES DO GANHO RÁPIDO DE PESO E A SUA INFLUÊNCIA NO ESTADO NUTRICIONAL INFANTIL*", da aluna **Maíra Barros Louro**, candidata ao título de "Doutora em Enfermagem", linha de pesquisa "Promoção da Saúde, Prevenção e Controle de Agravos". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes professores doutores: Jorge Gustavo Velásquez Meléndez (orientador), Ilka Afonso Reis, Maria Antonieta de Barros Leite Carvalhaes, Fernanda Luisa Ceragioli Oliveira e Cristina Maria Mendes Resende, sob a presidência do primeiro. Abrindo a sessão, o Senhor Presidente da Comissão, após dar conhecimento aos presentes do teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição do seguinte resultado final:

APROVADA;

REPROVADA.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Senhor Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, eu, Patrícia Prata Salgado, servidora do Colegiado de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, lavrei a presente Ata, que depois de lida e aprovada será assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 06 de janeiro de 2022.

Prof. Dr. Jorge Gustavo Velásquez Meléndez _____

Orientador (Esc.Enf/UFMG)

Profª. Drª. Ilka Afonso Reis _____

(ICEX/UFMG)

Profª. Drª. Maria Antonieta de Barros Leite Carvalhaes _____

(Universidade Estadual Paulista)

Profª. Drª. Fernanda Luisa Ceragioli Oliveira _____

(Universidade Federal de São Paulo)

Profª. Drª. Cristina Maria Mendes Resende _____

(Universidade de Pernambuco)

Patrícia Prata Salgado _____

Servidora do Colegiado de Pós-Graduação

HOMOLOGADO em reunião do CPO
Em 07.02.2022

MODIFICAÇÃO DE TESE

Modificações exigidas na Tese de Doutorado da Senhora **MAÍRA BARROS LOURO**.

As modificações foram as seguintes:
sem considerações

NOMES	ASSINATURAS
Prof. Dr. Jorge Gustavo Velásquez Meléndez	_____
Prof ^a . Dr ^a . Ilka Afonso Reis	_____
Prof ^a . Dr ^a . Maria Antonieta de Barros Leite Carvalhaes	_____
Prof ^a . Dr ^a . Fernanda Luisa Ceragioli Oliveira	_____
Prof ^a . Dr ^a . Cristina Maria Mendes Resende	_____



Documento assinado eletronicamente por **Ilka Afonso Reis, Professora do Magistério Superior**, em 03/02/2022, às 15:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Luisa Ceragioli Oliveira, Usuário Externo**, em 03/02/2022, às 15:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Cristina Maria Mendes Resende, Usuário Externo**, em 04/02/2022, às 09:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Jorge Gustavo Velasquez Melendez, Professor do Magistério Superior**, em 08/02/2022, às 18:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Maria Antonieta de Barros Leite Carvalhaes, Usuária Externa**, em 09/03/2022, às 15:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Patricia Prata Salgado, Assistente em Administração**, em 09/03/2022, às 16:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1232682** e o código CRC **EC0F5ED7**.

Este trabalho é vinculado ao Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Epidemiologia (NIEPE) da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais.

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha amada família e ao meu noivo, aos quais sou imensamente grata por todo apoio, incentivo e amor.

Agradecimentos

À Virgem Maria, à Deus e à espiritualidade amiga por sempre me conduzirem ao para o caminho do aprendizado e amadurecimento pessoal e profissional.

Aos meus amados pais, Waldemar e Amélia, faço novamente uso de minhas palavras: mostraram sempre o melhor caminho, me deram as mãos para dar os primeiros passos e me ensinaram a caminhar com os pés firmes no chão e com a cabeça ocupada de sonhos, sempre com o pensamento que ‘tudo vai dar certo’. Amo vocês!

À minha irmã Laura, por sua existência, parceria e amor. Não sei o que seria da minha vida sem você. Me faz rir e sorrir, explora o meu lado divertido e deixa a minha alma leve e jovem. Os planos de Alguém foi tão forte e lindo, que você chegou para nos mostrar outras formas de viver a vida. Te amo!

Ao meu irmão Guilherme, que me fez enxergar o outro lado, seja da vida, deixando o legado que a vida deve ser vivida intensamente. Te amo!

Ao meu noivo Guilherme, que traz leveza e amor para os meus dias, renova as minhas esperanças para um presente e futuro lindos e faz dos nossos sonhos uma realidade. Eu esperei muito por todos esses momentos que estamos vivendo e você faz com que sejam ainda mais especiais. Te amo!

Aos meus familiares e amigos, pelo carinho e torcida.

Ao meu orientador Professor Jorge Gustavo Velásquez Meléndez, pela confiança, oportunidade, ensinamentos e por ser um grande colaborador do meu amadurecimento profissional e pessoal.

Às professoras Juliana Novaes, Sylvia Franceschini e Sarah Vieira da Universidade Federal de Viçosa, que me acolheram na cidade e na pesquisa de uma forma imensamente carinhosa.

À Mari Alves, minha dupla de coleta de dados, companheira nos lanchinhos da tarde pelas padarias e lanchonetes de Viçosa, GPS nas ruas e estradas e uma amiga que a vida me deu. A minha estadia em Viçosa ficou mais leve com você. Não tenho palavras para expressar a minha gratidão.

À Cristina Mendes, Danielle Durso e Jacqueline pelo suporte para o desenvolvimento do projeto e para que as análises pudessem ser realizadas e a tempo.

Aos professores do doutorado pelos ensinamentos e desafios propostos.

Aos amigos Gi, Nai, Lucas e Nat, amigos do mestrado. Vocês são um presente que Belo Horizonte me deu e quero tê-los sempre por perto.

Aos colegas do grupo de pesquisa e da UFMG, Carol, Dani, Drielly, Fabiana, Fernanda, Hanrieti, Ingrid, Jackeline Silva, Luis, Mayara, Maria Alice, Maria Luiza, Sabrina Wagner e Ingrid pelas trocas de conhecimento e colaboração nesta etapa.

Às queridas da República, Olívia, Isadora, Andrea, Fabiana, Grazi, Ju, Adrielle, Marina, Camila e Lúcia. Vocês me acolheram com muito carinho e tornaram meus dias em Belo Horizonte mais leves.

À minha querida sócia e amiga Vanessa Fontes. Obrigada por viver o sonho do projeto Quando Eu Crescer comigo. Sou imensamente grata por todos os momentos de partilha, por me ensinar tanto na profissão e na vida. Tenho certeza de que estamos nos tornando seres melhores a cada dia.

À minha prima Luisa, o porto seguro da minha alma. Esse é o significado daquele meu pedido sobre encostar o seu pé no meu. A frase que me escreveu em uma das suas lindas mensagens (aquelas que soam como poesia cantada, cantiga doída, acalento suave, abraço apertado, luz no fim do túnel, verdades bem faladas, AMOR) “você vive em mim”, saiba que serve para você também. Eu te amo, prima.

Às amigas da pós-graduação em Nutrição em Pediatria, vocês foram luz nos meus finais de semana. Que turma linda! Em especial a Letícia e Gabi, agradeço por nossos momentos deliciosos de prosa e vinho.

Aos meus alunos de graduação e pós-graduação, vocês são essenciais na minha caminhada profissional e pessoal. Obrigada pela confiança, respeito e carinho. Espero contribuir um pouquinho, a cada dia, na formação de vocês. Quero que sejam profissionais brilhantes!

*“Eis o meu segredo. É muito simples: só se vê bem
com o coração. O essencial é invisível aos olhos”.*

(Antoine de Saint-Exupéry)

BIOGRAFIA

Maíra Barros Louro, filha de Waldemar Louro Filho e Maria Amélia Carpinetti de Barros Louro, nasceu em 28 de outubro de 1990, em Juiz de Fora – Minas Gerais.

Em agosto de 2009 ingressou no Curso de Nutrição da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), graduando-se nutricionista em julho de 2014.

Em agosto de 2014 iniciou o curso de mestrado em Nutrição e Saúde pela Universidade Federal de Minas Gerais e defendeu a sua dissertação em junho de 2016.

Em maio de 2016 ingressou no curso de pós-graduação “Lato Sensu” em Especialização em Nutrição em Pediatria: da Concepção à Adolescência pela Fundação Educacional Machado de Assis/ Faculdades Integradas Machado de Assis e concluiu em outubro de 2017.

Em dezembro de 2016 iniciou o curso de doutorado em Enfermagem e defendeu a sua tese em janeiro de 2022.

LOURO, M.B. Determinantes do ganho rápido de peso e a sua influência no estado nutricional infantil. 2022. 157 f. Tese (Doutorado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2022.

RESUMO

Introdução: A ocorrência do ganho rápido de peso infantil (GRP) pode estar associado a desfechos de peso ao longo do ciclo de vida. Os fatores de risco para o GRP incluem preditores maternos, gestacionais, infantis e contextuais e reforça-se a importância de avaliar também a hipótese sobre a possível associação com polimorfismos genéticos. **Objetivo:** Testar a associação entre ganho rápido de peso na infância, polimorfismos genéticos e estado nutricional de crianças. **Metodologia (Manuscrito 1):** Estudo transversal com bases de dados de inquéritos populacionais em crianças com peso ao nascer adequado no Brasil, Bolívia, Colômbia e Peru para estimar a associação entre GRP e excesso de peso em crianças de 0 a 5 anos. Foram estimadas as prevalências, *odds ratio* e IC95% por regressão logística multivariada. **Metodologia (Manuscrito 2):** Estudo de coorte com crianças do PROLAC no município de Viçosa, Minas Gerais, do nascimento aos seis meses. Foi obtido material biológico por *swab* bucal para análises genéticas de polimorfismos dos genes *FTO*, *MC4R* e *APOA5*. Considerou-se GRP quando a diferença (subtração) de escore-z de peso para idade (P/I) era $>+0,67$ entre duas avaliações. Na análise exploratória das curvas da taxa de incidência acumulada de GRP utilizou-se o estimador de *Kaplan-Meier (failure)*, bem como o teste *Log-Rank* para realizar as comparações entre os grupos de interesse. Para estimar a razão de riscos utilizou-se o modelo semi-paramétrico de Cox e para verificar a qualidade do ajuste do modelo proposto foram utilizados os resíduos generalizados de Cox-Snell. **Metodologia (Manuscrito 3):** Estudo de coorte com 267 crianças. As crianças tinham que ter ao menos 3 avaliações antropométricas, ou seja, ao nascer, entre o nascimento e seis meses de vida e entre 4 e 7 anos de idade, e foram divididas em grupo de acordo com a presença ou ausência do GRP, diagnosticado se a diferença de escore-z de P/I peso para idade foi $> +0,67$ entre duas avaliações. Para analisar a trajetória da média de IMC infantil foi utilizada a função *Longitudinal Analyses Data Plots*, para comparação entre as médias de IMC dos grupos em cada tempo foi aplicado uma ANOVA de dois fatores e para as comparações múltiplas foi utilizado o teste Bonferroni. **Resultados (Manuscrito 1):** As chances de excesso de peso em crianças com GRP, ajustado por amamentação, foram de 6,1 vezes, 4,4 vezes, 6,7 vezes e 12,2 vezes quando comparado às crianças sem GRP no Brasil, Bolívia, Colômbia e Peru, respectivamente. **Resultados**

(Manuscrito 2): A porcentagem de crianças com GRP foi 31,84% ao longo do estudo e a taxa de incidência foi estimada em 2,31 casos/1000 pessoas-dia. Apresentaram maior risco de GRP as crianças que nasceram com peso <3000g e cujas mães que apresentaram sobrepeso ou obesidade pré-gestacional. **Resultados (Manuscrito 3):** As crianças com GRP apresentaram significativamente maiores níveis da média de IMC ao longo da trajetória. **Conclusões:** Não foi possível demonstrar associação entre os polimorfismos genéticos e GRP pelo menos na infância, porém o peso ao nascer inadequado e o alto peso pré-gestacional materno se associaram significativamente ao GRP. O GRP foi associado a um maior risco de desfechos de peso aferidos por meio de índices de massa corporal. Dado o impacto do GRP na trajetória da média de IMC ao longo da infância e no excesso de peso infantil, faz-se importante os cuidados desde o pré-natal, pós-parto e puericultura nos primeiros anos de vida da criança.

Palavras-chave: Ganho de Peso; Índice de Massa Corporal; Obesidade Pediátrica; Polimorfismo Genético.

LOURO, M.B. Determinants of rapid weight gain and its influence on child nutritional status. 2022. 152 f. Thesis (Doctorate in Nursing) – School of Nursing, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, 2022.

ABSTRACT

Introduction: The occurrence of rapid infant weight gain (RWG) may be associated with weight outcomes throughout the life cycle. Risk factors for RWG include maternal, gestational, infant and contextual predictors and the importance of also evaluating the hypothesis about the possible association with genetic polymorphisms is reinforced. **Objective** To test the association between RWG, genetic polymorphisms and children's nutritional status

Methodology (Manuscript 1): Cross-sectional study with databases of population surveys in children with adequate birth weight in Brazil, Bolivia, Colombia and Peru to estimate the association between RWG and excess weight in children aged 0 to 5 years. Prevalence, odds ratio and 95%CI were estimated by multivariate logistic regression. **Methodology**

(Manuscript 2): Cohort study with children from birth to six months of PROLAC in the municipality of Viçosa, Minas Gerais. Biological material was obtained by oral swab for genetic analysis of *FTO*, *MC4R* and *APOA5* gene polymorphisms. RWG was considered when the difference of weight-for-age (W/A) z-score was $>+0.67$ between two evaluations. In the exploratory analysis of the curves of the cumulative incidence rate of RWG, the Kaplan-Meier estimator (failure) was used, as well as the Log-Rank test to make comparisons between the groups of interest. The hazard ratio was estimated using the Cox semi-parametric model.

Methodology (Manuscript 3): Cohort study with 267 children. Children had to have at least 3 anthropometric assessments, that is, at birth, between birth and six months of life and between 4 and 7 years of age, and were divided into groups according to the presence or absence of RWG, diagnosed if the difference in weight-for-age (W/A) z-score was $> +0.67$ between two evaluations. The Longitudinal Analyzes Data Plots function was used to analyze the trajectory of the child's BMI mean, to compare the child's BMI mean of the groups at each time point a two-way ANOVA was applied and the Bonferroni test was used for multiple comparisons.

Results (Manuscript 1): The odds of overweight in children with RWG, adjusted for breastfeeding, were 6.1 times, 4.4 times, 6.7 times, and 12.2 times in Brazil, Bolivia, Colombia and Peru, respectively, when compared to children without RWG. **Results (Manuscript 2):** The percentage of children with RWG was 31.84% throughout the study and the incidence rate was estimated at 2.31 cases/1000 person-days. Children who were born weighing <3000 g and

whose mothers were overweight or obese pre-pregnancy presented a higher risk of RWG.

Results (Manuscript 3): Children with GRP had significantly higher mean BMI levels along the trajectory. **Conclusions:** It was not possible to demonstrate an association between genetic polymorphisms and GRP, at least in childhood, but inadequate birth weight and high maternal pre-pregnancy weight were significantly associated with RWG. RWG was associated with a higher risk of weight outcomes measured using body mass index. Given the impact of RWG on the trajectory of child's BMI mean throughout childhood and on childhood excess weight, care from prenatal, postpartum and childcare in the first years of a child's life is important.

Key words: Weight Gain; Body Mass Index; Pediatric Obesity; Polymorphism, Genetic.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de amostra referente aos quatro países da América Latina (Brasil, Bolívia, Colômbia e Peru)	41
Figura 2 – Descrição da amostra final – Viçosa/MG	46

Manuscrito 1

Figura 1 – Fluxograma de amostra.	76
Figura 2 – <i>Odds Ratio</i> e Intervalo de Confiança de 95% para excesso de peso em crianças de 0 a 5 anos, segundo ganho rápido de peso, ajustados por tempo de amamentação no Brasil, Bolívia, Colômbia e Peru.....	79
Figura 3 – <i>Odds Ratio</i> e Intervalo de Confiança de 95% para excesso de peso em crianças de 0 a 5 anos, segundo ganho rápido de peso, ajustados por tempo de amamentação e estratificado por faixa etária no Brasil, Bolívia, Colômbia e Peru.....	80

Manuscrito 2

Figura 1 – Fluxograma das crianças participantes do estudo.....	100
Figura 2 – Curva de <i>Kaplan-Meier (failure)</i> da incidência acumulada de ganho rápido de peso infantil.....	101
Figura 3 – Curva de <i>Kaplan-Meier (failure)</i> da incidência acumulada de de ganho rápido de peso infantil de acordo com: A. peso ao nascer (p-valor= 0,001), B. IMC pré gestacional (p-valor= 0,030), C. SNP rs9939609 do gene <i>FTO</i> , D. SNP rs17782313 do gene <i>MC4R</i> , E. SNP rs662799 do gene <i>APOA5</i>	104
Figura 4 – Gráfico de resíduos de <i>Cox-Snell</i>	106

Manuscrito 3

Figura 1 – Fluxograma das crianças participantes do estudo.	119
Figura 2 – Composição da amostra do estudo.	124
Figura 3 – Trajetória das médias de IMC infantil por grupo de ganho rápido de peso e idade.....	125
Figura 4 – Distribuição de frequências das combinações das categorias de ganho rápido de peso até 6 meses e de excesso de peso entre 4 e 7 anos de idade	127

LISTA DE TABELAS

Manuscrito 1

Tabela 1 – Prevalência de tempo de amamentação, ganho rápido de peso e excesso de peso para idade no Brasil, Bolívia, Colômbia e Peru.....77

Tabela 2 – Proporção de crianças com ganho rápido de peso de acordo com cada faixa etária no Brasil, Bolívia, Colômbia e Peru.....78

Manuscrito 2

Tabela 1 – Características infantis, genéticas, parentais e socioeconômicas (Viçosa, MG, Brasil).....98

Tabela 2 – Análise univariada dos fatores associados à ocorrência de ganho rápido de peso em crianças avaliadas do nascimento até a idade máxima de 6 meses (Viçosa, MG, Brasil).....102

Tabela 3 – *Hazard ratio* e IC95% para ocorrência de ganho rápido de peso em crianças até 6 meses - **Modelo final**.....103

Manuscrito 3

Tabela 1 – Caracterização da amostra de segundo características da criança, parentais e socioeconômica (Viçosa, MG, Brasil).....120

Tabela 2 – Média de IMC infantil do nascimento aos seis meses de vida e entre 4 e 7 anos de idade de acordo com a ausência ou presença do ganho rápido de peso.....126

Tabela 3 – Prevalência das categorias de ganho rápido de peso e IMC entre 4 e 7 anos de idade.....127

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Categorização das variáveis das crianças – Viçosa/MG.....	53
Quadro 2 – Variáveis dos pais e familiar – Viçosa/MG.....	56

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

cm	Centímetro
DHS	<i>Demographic and Health Survey</i>
DP	Desvios padrão
ENDSA	<i>Encuesta Nacional de Demografía y Salud</i>
EP	Excesso de peso
GRP	Ganho rápido de peso
I	Idade
IG	Idade Gestacional
IMC	Índice de Massa Corporal
Kg	Quilogramas
Kg/m ²	Quilogramas dividido por metro ao quadrado
MG	Minas Gerais
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
P	Peso
PN	Peso ao nascer
PNDS	Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher
PROLAC	Programa de Apoio à Lactação
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
Stata	<i>Stata Statistical Software</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
WHO	<i>World Health Organization</i>

Apresentação

O formato desta tese está de acordo com a Resolução nº 035-2018-CPG do Colegiado de Pós-Graduação em Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, em compilação de artigos, seguindo sequência dos tópicos de introdução, objetivos, metodologias, resultados e discussões, considerações finais/conclusão e bibliografia.

Na seção de “Resultados”, três manuscritos foram apresentados, sendo que o primeiro manuscrito segue o cumprimento da obrigatoriedade no “Art. 2º.”, estando completo e aceito para publicação.

O primeiro manuscrito intitulado “Associação entre ganho rápido de peso e excesso de peso em crianças de 0 a 5 anos de idade na América Latina” objetivou avaliar a prevalência do ganho rápido de peso em crianças nascidas com peso normal e sua associação com o excesso de peso em quatro países da América Latina (foi aceito na revista “Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil” (Fator de impacto: 0.63; Qualis CAPES B1 – Enfermagem)).

O segundo manuscrito intitulado “Os polimorfismos rs9939609 do gene *FTO*, rs17782313 do gene *MC4R* e rs662799 do gene *APOA5* não foram associados ao ganho rápido de peso em uma coorte de crianças nos primeiros seis meses de vida” objetivou investigar os determinantes individuais e genéticos, incluindo os polimorfismos *FTO* (rs9939609), *MC4R* (rs17782313) e *APOA5* (rs662799), para o ganho rápido de peso em crianças brasileiras entre o nascimento e seis meses de idade”.

O terceiro manuscrito intitulado “Trajetória da média do índice de massa corporal em crianças segundo o ganho rápido de peso” objetivou descrever a trajetória amostral da média do IMC de crianças nos primeiros seis meses de vida e entre 4 e 7 anos de idade em relação a presença ou ausência de ganho rápido de peso ocorridos nos primeiros seis meses de vida.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	22
2. REVISÃO DA LITERATURA	25
2.1 Ganho rápido de peso e seus determinantes.....	26
2.2 Ganho rápido de peso como fator de risco para o excesso de peso infantil.....	28
2.3 Polimorfismos associados ao estado nutricional infantil.....	29
2.3.1 SNP rs9939609 do gene <i>FTO</i>	31
2.3.2 SNP rs17782313 do gene <i>MC4R</i>	33
2.3.3 SNP rs662799 do gene <i>APOA5</i>	33
3. OBJETIVOS	35
3.1 Objetivo Geral.....	36
3.2 Objetivos Específicos.....	36
4. METODOLOGIA	37
4.1 Estudo da América Latina: Brasil, Bolívia, Colômbia e Peru.....	39
4.2 Estudo local: Coorte Prolac (Viçosa, Minas Gerais)	44
5. RESULTADOS	62
5.1 Manuscrito 1 – Associação entre ganho rápido de peso e excesso de peso em crianças de 0 a 5 anos de idade na América Latina.....	64
5.2 Manuscrito 2 – Os polimorfismos rs9939609 do gene <i>FTO</i> , rs17782313 do gene <i>MC4R</i> e rs662799 do gene <i>APOA5</i> não foram associados ao ganho rápido de peso em uma coorte de crianças nos primeiros seis meses de vida.....	82
5.3 Manuscrito 3 – Trajetória da média do índice de massa corporal em crianças segundo o ganho rápido de peso.....	107
6. DISCUSSÃO	128
7. CONCLUSÃO	132
REFERÊNCIAS	134
ANEXOS	144
I. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	145
II. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFV – PROLAC.....	147
III. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFV – Projeto Polimorfismo.....	151
IV. Retorno à população do estudo.....	156

Introdução

1. Introdução

Os períodos iniciais da vida contemplam os primeiros mil dias de vida da criança, desde a gestação até os dois anos de idade, determinado como uma janela de oportunidades, onde o ambiente ao qual a criança é exposta pode afetar e impactar sua saúde e desenvolvimento ao longo da vida (AGOSTI et al., 2017). As alterações dos padrões de crescimento e desenvolvimento infantil vem chamando a atenção nas últimas décadas.

Fatores de exposição nos períodos iniciais da vida podem ser determinantes para a predisposição à obesidade futura. Segundo Dessai e colaboradores (2015), o bebê intra e extra útero está vulnerável ao meio exposto e memórias de eventos ocorridos neste período são armazenadas e expressas futuramente, como exemplo, a obesidade. Sendo assim, o estado nutricional materno, estado nutricional infantil, aleitamento materno e alimentação complementar da criança por exemplo, podem modular respostas futuras à predisposição de diversas doenças.

Uma exposição a ser considerada no que se refere ao crescimento e desenvolvimento infantil é o ganho rápido de peso, o qual é considerado quando a diferença entre duas avaliações do escore-z do índice de peso por idade entre o nascimento e dois anos de idade é maior que +0,67 (ONG et al., 2000). Desde então, os estudos sustentam informações que a ocorrência de GRP seria um fator de risco para desfechos relacionados ao excesso de peso (WENG et al., 2012; ZHENG et al., 2018; MATTHEWS; WEI; CUNNINGHAM, 2017), porém as explicações sobre essa relação ainda são escassas na literatura (LU; PEARCE; LI, 2020; FLORES-BARRANTES et al., 2020).

Os problemas associados à obesidade incluem hiperlipidemia, hipertensão arterial e tolerância anormal à glicose, aumento do risco de alterações ortopédicas, neurológicas, pulmonar, gastrointestinal, endócrinas e desordens hepáticas e, por envolver fatores externos, influencia em discriminação, autoimagem negativa, exclusão social e depressão (RIVERA et al, 2014), levando maior alarde por essas comorbidades na infância (L'ALLERMAND-JANDER, 2010).

Além do ambiente ao qual a criança é exposta no curso de vida e que predispõe à relação com o peso e composição corporal como desfecho nutricional, deve-se levar em conta a exposição à fatores biológicos, socioeconômicos e genéticos (VILELLA et al., 2017). Além de mecanismos genéticos propriamente ditos, marcas epigenéticas são moduladas pela interação entre fatores nutricionais e ambientais com o genótipo (DESSAI et al., 2015).

O gene é a unidade de informação genética. O conjunto de informação genética herdada de cada genitor é o genótipo, o qual é expresso pela interação das diversas formas de uma mesma informação e da ação do meio ambiente, chamado fenótipo (LIMA, GLANER, TAYLOR, 2010). Estudos de associação genômica ampla – *Genome-Wide Association Study* (GWAS), ao serem desenvolvidos em grandes populações, permitiram identificar a associação entre a modificação genética e o alto índice de massa corporal (IMC) em adultos (HARDY et al., 2010).

Assim, considerando as modificações genéticas, diversos estudos têm identificado polimorfismos associados à obesidade, entre eles o polimorfismo SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms* – Polimorfismo de Nucleotídeo Simples) rs9939609 do gene *FTO* (*Fat Mass and Obesity Associated*), rs17782313 próximo ao gene *MC4R* (*Melanocortin 4 Receptor*) e rs662799 do gene *APOA5* (*Apolipoprotein A5*). Os efeitos que os SNPs citados podem apresentar ainda na infância envolvem a predisposição ao aumento do Índice de Massa Corporal (IMC), composições corporais alteradas (SILVA et al, 2018; LIMA, GLANER, TAYLOR, 2010; REUTER et al., 2018; LAZOPOULOU et al, 2015; WU; LYE; BRIOLLAIS, 2017; YU et al, 2020; TANG et al, 2017) e, até mesmo, alteração dos fatores lipídicos (LIMA, GLANER, TAYLOR, 2010; WU; LYE; BRIOLLAIS, 2017; HORVATOVICH et al., 2011), tornando-se possíveis marcadores de obesidade na vida adulta.

Visto que tanto o ganho rápido de peso, quanto a presença dos polimorfismos, estão associados ao desfecho de excesso de peso infantil, surge a hipótese de associação entre essas condições. Até o momento não foram encontrados na literatura estudos que avaliassem a influência dos polimorfismos para a ocorrência do ganho rápido de peso. Segundo Pesch e colaboradores (2019), a importância sobre o conhecimento dos fatores de risco para o ganho rápido de peso até os seis meses de idade é direcionar medidas intervencionistas e preventivas (PESCH et al., 2019).

Visto que o fenótipo é influenciado pela interação da expressão genética e do ambiente (LIMA, GLANER, TAYLOR, 2010), há possibilidade de intervenção e reversibilidade de desfechos, como a obesidade (DESSAI et al., 2015). Assim, torna-se importante o período dos primeiros mil dias de vida da criança, compilando desde a gestação até o segundo ano de vida completo, para a promoção da nutrição e crescimento linear e prevenção da desnutrição e excesso de peso futuro (RIVERA et al., 2014).

Revisão da literatura

2. Revisão da literatura

2.1 Ganho rápido de peso e seus determinantes

Uma das formas do acompanhamento do estado nutricional infantil é realizado pelas medidas dos índices antropométricos e acompanhamento por meio das curvas de crescimento usando peso, estatura e índice de massa corporal por idade (WHO, 2006; WHO, 2007).

As curvas de crescimento anteriormente eram expressas em faixas de percentis padronizadas em 0-4^o, 2^o, 9^o, 25^o, 50^o, 75^o, 91^o, 98^o e 99,6^o, e a distância entre as faixas de cada percentil equivalia a +0,67 unidades de desvio padrão (FREEMAN et al., 1995). O diagnóstico de ganho rápido de peso (GRP) é feito por meio do exame da diferença de duas medidas de escores-z de desvio padrão do índice de peso por idade, usualmente calculada entre o nascimento e os 2 anos de idade. Quando essa diferença tem valor acima de +0,67, a criança é diagnosticada com GRP (ONG et al., 2000).

A ocorrência do ganho rápido de peso era vista como um fenômeno que acontecia após um período de restrição, como um processo compensatório de recuperação do peso adequado (ONG et al., 2000). Porém, um dos estudos mais antigos de uma coorte prospectiva que avaliou o ganho rápido de peso infantil iniciou a apresentação dos seus potenciais fatores de risco, bem como as consequências relacionadas após o seu acometimento (ONG et al., 2000). A prevalência encontrada de ganho rápido de peso na população estudada por Ong e colaboradores (ONG et al., 2000) foi de 30,7%, sendo que as crianças apresentavam peso, comprimento e índice ponderal reduzido ao nascer, eram frequentemente primogênicas, tinham pais mais altos, mães com baixo peso no nascimento e tinham uma tendência maior de mães que fizeram uso de cigarro durante a gestação. Os impactos observados aos 5 anos de idade foram o maior índice de massa corporal, percentual de gordura corporal e circunferência da cintura (ONG et al., 2000).

Esses resultados deram margens para que outros autores explorassem a ocorrência do ganho rápido de peso. Recente revisão sistemática e metanálise apresenta a prevalência variada entre as populações mundiais, de 12,3 a 54,2% (ZHENG et al., 2018). Uma vez que a ocorrência do ganho rápido de peso não se restringe apenas para crianças nascidas prematuras ou pequenas para a idade gestacional (ZHENG et al., 2018), faz-se importante o direcionamento de estudos exploratórios sobre possíveis determinantes genéticos e ambientais para o ganho rápido de peso (ONG et al., 2000), bem como as consequências associadas à sua ocorrência. Estudos apontam diversos determinantes do ganho rápido de peso, perpassando por fatores infantis e maternos.

No aspecto materno, estudos revelam que alguns fatores passíveis de prevenção, como o ganho excessivo de peso gestacional (SUBHAN et al., 2017; YANG et al., 2019) e histórico de tabagismo materno, sendo ex fumante ou fumante (PESCH et al., 2019), estar associados ao acometimento do ganho rápido de peso. A exposição a eventos de vida estressantes durante a gestação também foi associada a esse desfecho (FELDER et al., 2020). Ao contrário, as crianças cujas mães apresentaram ganho gestacional insuficiente tiveram menor risco de ganho rápido de peso (YANG et al., 2019).

A alimentação infantil, seja o tipo de alimento e a forma ofertada, parece impactar diretamente para a ocorrência do ganho rápido de peso, entre eles o uso de fórmula infantil no período inicial da vida (MIHRSHAHI et al., 2011; YANG et al., 2019), a realização de refeições noturnas com fórmula infantil (LINDHOLM et al., 2020), o uso da via de alimentação por mamadeira (LINDHOLM et al., 2020) e a alimentação infantil com horário determinado (MIHRSHAHI et al., 2011). Especificamente, um estudo de revisão sistemática ressalta que a relação entre o uso de fórmula infantil e o ganho rápido de peso poderia estar relacionado a alguns fatores, como a adição de cereais na mamadeira, a oferta de fórmula infantil em excesso, bem como a possível relação com o maior teor proteico da fórmula ofertada (APPLETON et al., 2018).

A ausência do aleitamento materno apresenta impactos negativos. Estudo recente com crianças da Suécia mostrou que a presença da amamentação durante os primeiros seis meses de vida foi inversamente associada a ocorrência do ganho rápido de peso (LINDHOLM et al., 2020) e um estudo brasileiro que avaliou crianças com idades entre 24 e 35 meses notou associação entre o maior tempo total do aleitamento materno e menor risco de ganho rápido de peso (LOURENÇO et al., 2018). Além disso, as crianças em aleitamento materno apresentam maior autorregulação do apetite (LOURENÇO et al., 2018), ou seja, essa condição leva a maior percepção da fome e saciedade.

Ainda em relação aos determinantes infantis, recentes estudos evidenciam o maior risco para o ganho rápido de peso quando a criança apresenta menor idade gestacional ao nascer (PESCH et al., 2019; LOURENÇO et al., 2018), ser primogênito (PESCH et al., 2019) e de classes sociais mais baixas (LOURENÇO et al., 2018).

As investigações sobre os determinantes do ganho rápido de peso infantil são importantes, como uma forma de auxiliar em estratégias para a sua prevenção, uma vez que as suas consequências impactam significativamente na saúde infantil e futura.

2.2 Ganho rápido de peso como fator de risco para o excesso de peso infantil

A primeira infância consiste em um período importante e vulnerável para a propensão da obesidade futura (ONG et al., 2000) e, entre as consequências do ganho rápido de peso, o excesso de peso foi evidenciado.

Revisão sistemática publicada em 2006 apresentou resultados positivos e significativos sobre o ganho rápido de peso entre o nascimento aos dois anos de idade e risco futuro de obesidade, aumentado entre 2 a 3 vezes (ONG; LOOS, 2006) e recente estudo de revisão sistemática e metanálise publicado em 2018 reforçou o achado, mostrando que as crianças que apresentaram ganho rápido de peso entre o nascimento aos dois anos de idade tinham chances 3,66 vezes maiores de terem excesso de peso na infância e na vida adulta, além de terem os percentuais de gordura corporal, massa adiposa, gordura abdominal e visceral aumentados (ZHENG et al., 2018).

Usualmente o ganho rápido de peso é avaliado entre o nascimento aos dois anos de idade (ONG et al., 2000) e foi observado que quando ocorrido entre o nascimento e o primeiro ano de vida estava associado à maior chance de sobrepeso e obesidade, quando comparada a sua ocorrência até os primeiros dois anos de vida (ZHENG et al., 2018). À medida que a idade da criança aumenta, parece haver uma redução do efeito do ganho rápido de peso, uma vez que ao avançar do tempo a criança está exposta a outros fatores de risco para a obesidade (ONG; LOOS, 2006). Além do ganho rápido de peso impactar no desfecho de excesso de peso, estudos que avaliaram a trajetória do IMC infantil (LU; PEARCE; LI, 2020; FLORES-BARRANTES et al., 2020) e a trajetória da prevalência de excesso de peso infantil (LI; LIN; CHIANG, 2020) evidenciaram superioridade entre as crianças com ganho rápido de peso. Porém, a associação entre o ganho rápido de peso e impacto no IMC (LU; PEARCE; LI, 2020) ou consequente adiposidade (FLORES-BARRANTES et al., 2020) ainda não está claramente entendido, segundo informações na literatura.

A prevalência do excesso de peso na população mundial infantil apresentou um aumento nos últimos 20 anos, passando de 33,3 milhões (5,4%) em 2000 para 38,9 milhões (5,7%) em 2020 em crianças menores de 5 anos de idade (UNICEF, 2021). O Atlas da Obesidade Infantil no Brasil de 2019, com informações fornecidas pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (Sisvan), evidencia uma alta prevalência de excesso de peso em crianças brasileiras com idade menor que 2 anos, entre 2 e 4 anos e entre 5 e 9 anos, respectivamente, 18,9%, 14,3% e 29,3% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). A prevalência de excesso de peso apresenta-se crescente e recente revisão sistemática mostrou que acima de 25% do total de crianças e

adolescentes estavam com excesso de peso, sendo que, desses, 11,6% eram obesos (SIMÕES et al., 2018).

Esses dados são confirmados e, provavelmente, refletem a prevalência de sobrepeso e obesidade entre adultos. No Brasil, segundo registros do VIGITEL 2019 (BRASIL, 2020), foi observado aumento da prevalência de excesso de peso e obesidade entre adultos com idade igual ou superior a 18 anos referente as 26 capitais dos estados brasileiros e Distrito Federal. O excesso de peso (IMC igual ou acima de 25 kg/m²), considerando sobrepeso e obesidade, apresentou aumento de 12,8% entre os anos de 2006 e 2019 (42,6% para 55,4%) e somente a obesidade (IMC igual ou acima de 30 kg/m²) apresentou aumento de 8,5% (11,8% para 20,3%).

Além do ganho rápido de peso indicar o risco do excesso de peso infantil, entende-se que a origem da obesidade é multicausal devido à coexistência de fatores de risco ambientais, genéticos, psicossociais e comportamentais (ZHENG et al., 2018; SILVA et al., 2018; WU; LYE; BRIOLLAIS, 2017; PERALTA-ROMERO et al., 2014), os quais desencadeiam em acúmulo excessivo de tecido adiposo (SILVA et al., 2018), sendo mais um fator positivo para a promoção da prevenção para a ocorrência do ganho rápido de peso. A sua ocorrência está intimamente relacionada ao ambiente obesogênico ao qual a sociedade é exposta, marcado por estímulos sedentários e com alto consumo calórico (PRÉCOMA et al., 2019).

A obesidade entre crianças e adolescentes apresenta um panorama prevalente em países em desenvolvimento e desenvolvidos (LARQUÉ et al., 2019). Ela é considerada um dos maiores problemas de saúde pública no Brasil e no mundo, uma vez que está associada a várias complicações de saúde, não apenas durante a infância, mas também mais tarde na vida (LARQUÉ et al., 2019), como o risco de desenvolvimento de diabetes e doença coronariana na idade adulta (LLEWELLYN et al., 2016).

2.3 Polimorfismos associados ao estado nutricional infantil

O ambiente apresenta-se como um fator de risco para o desenvolvimento da obesidade, e, somado a isso, a genética também está relacionada ao desenvolvimento do acúmulo de tecido adiposo de forma normal ou anormal (PERALTA-ROMERO et al., 2014).

O *Genome-Wide Association Studies (GWAS)*, ou estudos de associação genômica ampla, identificam regiões específicas do genoma humano e seus impactos no desenvolvimento de diversas doenças (FERGUSON et al., 2016; PERALTA-ROMERO et al., 2014). Pelo *GWAS* é possível identificar a relação entre regiões específicas dos cromossomos e dos genes e o desenvolvimento de doenças, os quais podem estar relacionados a determinadas características,

ou seja, por exemplo, fenótipos da obesidade (PERALTA-ROMERO et al., 2014; MOLERES; MARTINEZ; MARTI, 2013). Sendo assim, o genótipo é herdado de cada genitor e sua expressão dependerá da sua relação com o ambiente, resultando no fenótipo (LIMA; GLANER; TAYLOR, 2010).

Denomina-se mutação quando há modificações na sequência do nucleotídeo de um gene (LIMA; GLANER; TAYLOR, 2010) com uma frequência de ocorrência menor que 1% na população (TWYMAN, 2003). Quando determinada modificação na sequência do nucleotídeo de um gene ocorre com a frequência acima de 1% na população, denomina-se polimorfismo de nucleotídeo único (TWYMAN, 2003). A substituição simples de um único nucleotídeo na sequência gênica é chamada de polimorfismo de nucleotídeo único ou simples, abreviado por SNP (LIMA; GLANER; TAYLOR, 2010; FERGUSON et al., 2016). Diferentes expressões de obesidade e em diferentes etapas da vida podem ser desencadeadas devido aos SNPs (PERALTA-ROMERO et al., 2014), como, por exemplo, pelos SNP rs9939609 do gene *FTO* (*Fat Mass and Obesity Associated*), rs17782313 do gene *MC4R* (*Melanocortin 4 Receptor*) e rs662799 do gene *APOA5* (*Apolipoprotein A5*).

A informação genética da sequência de ácido desoxirribonucleico (DNA) não pode ser alterada, porém a epigenética explica as alterações da expressão dos genes, que são em consequência dos estímulos externos/exógenos/ambiente, desencadeando as modificações fenotípicas (AGOSTI et al., 2017). Nesse aspecto inclui-se a nutrigenética, que pode envolver a relação das expressões genéticas perante as alterações nutricionais e o risco de doenças associadas à nutrição (FERGUSON et al., 2016).

Em crianças, a genética herdada adaptada aos fatores ambientais nos primeiros mil dias de vida da criança é conceituada como “*programming*” ou programação metabólica (AGOSTI et al., 2017) e é determinante para a saúde e doença do indivíduo. A susceptibilidade poligênica para a obesidade vem sendo cada vez mais explorada, bem como a sua expressão ou supressão de acordo com as exposições ambientais do indivíduo ao longo de sua vida. Os hábitos de vida saudáveis, como alimentação adequada e atividade física, apresentam ação moduladora sobre esses gens (SILVA et al., 2018).

Uma vez que a obesidade é de origem multifatorial e seus fatores de risco interagem entre si, aumentando ou silenciando a susceptibilidade (SILVA et al., 2018), faz-se necessário atenção e cautela para avaliar a relação de um SNP único com uma característica específica (SILVA et al., 2018). Assim, é necessário considerar as múltiplas variantes e fatores de

exposição simultaneamente associadas e a contribuição de múltiplos genes no desenvolvimento da doença (FERGUSON et al., 2016).

2.3.1 SNP rs9939609 do gene *FTO*

O gene *FTO* está localizado no cromossomo 16, cuja banda citogenética corresponde à localização genômica 16q12.2 e o SNP rs9939609 é definido pela troca da base timina (T) pela adenina (A) (GWAS CATALOG), considerando o alelo A como alelo de risco (DECAMPS; TARANTINO; GUILMOT, 2014).

O SNP rs9939609 do gene *FTO* vem sendo estudado por sua associação com a obesidade, incluindo o risco de obesidade em crianças e adolescentes, e acúmulo excessivo de gordura (SILVA et al., 2018; LIMA; GLANER; TAYLOR, 2010). Uma revisão sistemática explorou a associação entre *FTO* rs9939609 e 17782313 próximo ao *MC4R* e o excesso de peso em crianças e adolescentes e demonstrou relações variáveis dependendo da etnia e da população estudada (RESENDE et al., 2021).

Decamps et al (2014) encontraram uma associação significativa inversa entre SNP rs9939609 do gene *FTO* e o peso ao nascer, ou seja, a presença dos alelos de risco do *FTO* (A) e o menor peso ao nascer. Essa relação ainda parece não ser clara, porém os autores lançaram mão da hipótese que o *FTO* influencia no desenvolvimento fetal, bem como no período inicial da vida (DECAMPS; TARANTINO; GUILMOT, 2014).

WU e colaboradores mostraram o impacto dos polimorfismos na saúde infantil desde os primeiros meses de vida, visto que crianças que possuem o alelo de risco (A) do SNP rs9939609 do gene *FTO* apresentam pico de adiposidade, adiposidade de rebote e velocidade de IMC aumentadas meses após o nascimento. O aleitamento materno exclusivo mantido até pelo menos 5 meses enfraqueceu esses efeitos/consequências e, conseqüentemente, reduziu o risco de sobrepeso e obesidade futura, na adolescência e na vida adulta, associados a essas ocorrências (WU; LYE; BRIOLLAIS, 2017), reforçando a possível proteção do aleitamento materno.

Estudos apontaram a presença do polimorfismo SNP rs9939609 do gene *FTO* de um e/ou dois alelos de risco (A) associado ao sobrepeso, obesidade ou ao IMC em crianças e adolescentes (REUTER et al., 2018; LAZOPOULOU et al., 2015. SILVA et al., 2018) e nota-se, além disso, a relação entre aumento da circunferência da cintura, da relação cintura por altura e a relação cintura por quadril em crianças com o alelo de risco (A) do polimorfismo SNP rs9939609 do gene *FTO* (LAZOPOULOU et al., 2015), ainda com ausência de associação com

anormalidades/alterações do metabolismo da glicose ou lipídios (LAZOPOULOU et al., 2015). Esses resultados também são confirmados em recente estudo brasileiro com crianças entre 7 e 17 anos de idade, o qual demonstrou associação do alelo de risco (A) com o risco cardiometabólico, determinado pelo acúmulo de gordura abdominal através da avaliação da circunferência da cintura e relação cintura-estatura (REUTER et al., 2018).

Recente estudo brasileiro com crianças e adolescentes entre 7 e 17 anos de idade, além de observar associação entre indivíduos homozigotos para o alelo de risco (AA) do *FTO* rs9939609 com o aumento na infância do índice de massa corporal, da circunferência da cintura e dos triglicerídeos, o estudo evidenciou a associação do *FTO* rs9939609 com o escore-z do IMC quando a mãe ou o pai tinham sobrepeso ou obesidade, porém ainda sem justificativas plausíveis sobre essa relação (TODENDI et al., 2020).

Além das alterações dos índices antropométricos, indivíduos homozigotos para o alelo de risco (AA) apresentam sensação de saciedade reduzida, optam por alimentos de alta densidade energética e maior tendência para o acúmulo de gordura corporal (LIMA; GLANER; TAYLOR, 2010).

Lazopoulou e colaboradores (2015) correlacionaram a presença dos alelos de risco do *FTO* e *MC4R* com o aumento do IMC por suas ações regulatórias do sistema nervoso central e em nível hipotalâmico, agindo na regulação do apetite, no controle da saciedade e das preferências calóricas.

Consequentemente, por todas essas características de risco podem promover o aumento da chance de desenvolvimento de diabetes tipo 2, fatores lipídicos piorados e risco aumentado de doenças cardiovasculares (LIMA; GLANER; TAYLOR, 2010).

Sendo assim, indivíduos portadores do alelo A do SNP rs9939609 do gene *FTO*, somados a condições ambientais e estilo de vida desfavoráveis, apresentam maiores tendências ao acúmulo de gordura corporal excessiva (LIMA; GLANER; TAYLOR, 2010).

É preciso atenção para os fatores protetores para o desenvolvimento do sobrepeso e obesidade em indivíduos com polimorfismo SNP rs9939609 do gene *FTO*, como o aleitamento materno exclusivo (WU; LYE; BRIOLLAIS, 2017) e a atividade física (AT) (LIMA; GLANER; TAYLOR, 2010).

2.3.2 SNP rs17782313 do gene *MC4R*

O gene *MC4R* localiza-se no cromossomo 18, cuja banda citogenética corresponde à localização genômica 18q21.32 e o SNP rs17782313 próximo ao *MC4R* é definido pela troca da base timina (T) pela citosina (C) (GWAS CATALOG), considerando o alelo C como alelo de risco (YU et al., 2020). Pode ser expresso no hipotálamo e apresenta relação com a ingestão de alimentos (YU et al., 2020).

Os alelos de risco dos gens *FTO* e *MC4R* parecem colaborar para o aumento do IMC regulando as mensagens do sistema nervoso central para o hipotálamo, consequentemente no apetite, saciedade e preferências por alimentos calóricos (LAZOPOULOU et al., 2015). Assim, estudo realizado na Grécia explorou o impacto do alelo C de alto risco do polimorfismo rs17782313 do gene *MC4R* combinado ao alelo A de alto risco do polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* e seus efeitos no IMC e nas características metabólicas de crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade, criando escores de alelos totais (LAZOPOULOU et al., 2015). O estudo indicou sinergia entre os polimorfismos, sendo que a razão de chance de ser obeso foi estatisticamente significativa quando crianças e adolescentes apresentaram um ou dois alelos de risco, porém a razão de chances foi maior quando a criança e adolescentes apresentaram três ou quatro alelos de risco (LAZOPOULOU et al., 2015).

Uma metanálise envolvendo crianças e adolescentes demonstrou associação estatisticamente significativa entre SNP rs17782313 próximo ao *MC4R*, mais precisamente com o alelo C de risco e a obesidade infantil, bem como com o escore z do IMC infantil (TANG et al., 2017) e essa associação é confirmada em uma metanálise recente, sendo forte a associação em indivíduos homozigotos para o alelo de risco (CC) (YU et al., 2020).

2.3.3 SNP rs662799 do gene *APOA5*

O gene *APOA5* está localizado no cromossomo 11, cuja banda citogenética corresponde à localização genômica 11q23.3 e uma das formas que o SNP rs662799 do gene *APOA5* pode ser definido é pela troca da base guanina (G) por adenina (A), considerando o alelo G como alelo de risco (GWAS CATALOG).

Poucos estudos são encontrados sobre SNP rs662799 do gene *APOA5* na população infantil, porém faz-se importante explorá-los, uma vez que o *APOA5* está associado predominantemente ao aumento da circulação de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, como quilomícrons e VLDL, e detectado em partículas de HDL-c (HUBACEK, 2016) e essas alterações lipídicas podem aumentar o risco e predispor a doenças não transmissíveis.

Estudo de caso controle realizado na Hungria com 232 crianças e adolescentes obesos com idade média de 13,7 anos e 137 crianças e adolescentes eutróficos com idade média de 14,8 anos, mostrou associação da presença do alelo de risco do SNP rs662799 do gene *APOA5* com o aumento nos níveis de triglicerídeos nos dois grupos avaliados (HORVATOVICH et al., 2011). Além disso, o estudo mostrou que o alelo de risco, mesmo sozinho, é considerado fator de risco independente para predisposição à obesidade infantil e apresentou-se a prevalência significativamente maior em crianças obesas (HORVATOVICH et al., 2011).

Um estudo caso controle com crianças chinesas com idades médias aproximadas de 10 anos também encontrou resultados similares. Além de confirmar a associação do rs662799 com triglicerídeos, mostrou que crianças com sobrepeso ou obesidade tinham colesterol não-HDL mais elevado e concluíram que crianças com o alelo de risco de rs662799 tinham maior risco de desenvolvimento de obesidade ou excesso de peso (ZHU et al., 2014).

Em contraponto, estudo caso-controle feito com crianças e adolescentes Iranianos, com e sem diagnóstico de síndrome metabólica, não demonstrou evidências na relação entre SNP rs662799 do gene *APOA5* com triglicerídeos, bem como com a síndrome metabólica (FATEMI et al., 2014).

Segundo ZHU e colaboradores, as relações encontradas entre o SNP rs662799 do gene *APOA5* com a composição de gordura corporal ainda não são comprovadas pela literatura. (ZHU et al., 2014).

Devido ao fato de existir a relação dos polimorfismos com a obesidade e, principalmente, devido a essas relações não terem sido completamente explicadas, faz-se importante explorar se existem outros fatores que podem intermediar essa relação. A investigação da relação dos polimorfismos com o ganho rápido de peso infantil e consequente obesidade seria uma hipótese. Uma vez que fatores genéticos se apresentam associados à chance de desenvolvimento de obesidade futura, é importante considerar a sua combinação com o rápido ganho de peso (ONG; LOOS, 2006) como medidas de previsibilidade da obesidade ao longo da vida e de medidas preventivas. Reuter e colaboradores (2021) ainda destacam que “um dos desafios investigados por estudos longitudinais é a definição de idade que o polimorfismo começa a influenciar *status* antropométrico” (REUTER et al., 2021), reforçando a necessidade de investigações desde os períodos iniciais da vida.

Objetivos

3. Objetivos

3.1 Objetivo Geral

Testar a associação entre a ocorrência do ganho rápido de peso na, polimorfismos genéticos e estado nutricional de crianças.

3.2 Objetivos Específicos

- 1) Analisar a prevalência do ganho rápido de peso em crianças nascidas com peso adequado e a sua associação com o excesso de peso em crianças na idade entre zero e cinco anos em quatro países da América Latina (Manuscrito 1);
- 2) Investigar os determinantes associados à ocorrência do ganho rápido de peso, incluindo os polimorfismos rs9939609 do gene *FTO*, rs17782313 do gene *MC4R* e rs662799 do gene *APOA5* de uma coorte de crianças até os 6 meses de idade acompanhadas em programa de atenção primária do município de Viçosa/ Brasil-Minas Gerais (Manuscrito 2).
- 3) Descrever a trajetória amostral da média de IMC de crianças de uma coorte nos primeiros seis meses de vida e entre 4 e 7 anos de idade, segundo o ganho rápido de peso ocorrido nos primeiros seis meses de vida, e investigar a proporção de crianças que concomitantemente apresentavam ganho rápido de peso e excesso de peso entre 4 e 7 anos de idade (Manuscrito 3).

Metodologia

4. Metodologia

Foram utilizadas bases de dados de populações infantis diferentes para a obtenção dos resultados e elaboração da tese. Abaixo serão descritas as respectivas metodologias. A primeira base é referente ao banco de dados de quatro países da América Latina: Brasil, Bolívia, Colômbia e Peru (Manuscrito 1). A segunda base é referente ao banco de dados da coorte PROLAC do município de Viçosa (Minas Gerais/Brasil) (Manuscrito 2 e Manuscrito 3).

4.1 METODOLOGIA DO MANUSCRITO 1 – ESTUDO DA AMÉRICA LATINA: BRASIL, BOLÍVIA, COLÔMBIA E PERU

4.1.1 Delineamento e população do estudo

Estudo de delineamento transversal realizado com dados de crianças de 0 a 5 anos de idade de quatro países da América Latina, sendo eles Brasil, Bolívia, Colômbia e Peru. As informações foram obtidas por bases de dados formuladas a partir de inquéritos populacionais referentes a cada país.

Os inquéritos populacionais são a Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS), realizada no Brasil entre 2006 e 2007 (BRASIL, 2009a) e a *Encuesta Nacional de Demografía y Salud*, realizada na Bolívia (ENDSA) em 2008 (COA, OCHOA, 2009), na Colômbia (ENDS), entre 2009 e 2010 (OJEDA et al., 2010), e no Peru (ENDES), em 2012 (PERU, 2012). As bases fazem parte do projeto *Measure DHS (Demographic and Health Survey)*, com condução em escala global (ICF, 2017).

As unidades amostrais são selecionadas em pelo menos duas etapas. Na etapa inicial são selecionadas as unidades primárias amostrais (UPA), a qual contempla os conglomerados, como por exemplo os setores censitários, províncias, municípios e conjunto de residências, estabelecido para cada país. Na etapa seguinte são eleitas as unidades secundárias, formadas pelas unidades domiciliares (ICF, 2017).

Foram aplicados nas unidades domiciliares o “*Household Questionnaire*” com tópicos de abordagens sobre a população, saúde e nutrição. Homens e mulheres tinham questionários específicos ao sexo. Para as mulheres entre 15 e 49 anos foi aplicada a entrevista pelo “*individual Woman’s Questionnaire*” (ICF, 2017) e no presente estudo os critérios de elegibilidade da população contemplava os domicílios com pelo menos uma mulher residente, cuja idade estivesse entre 15 a 49 anos, e que possuíam filhos com idade entre o nascimento aos 5 anos, sendo considerado os dados do filho mais velho.

Para o uso dos dados completos da PNDS/2006 do Brasil, foi necessário realizar uma junção de sub-bases referente a Domicílio/Pessoas, Mulheres, Gravidezes e Filhos (FELISBINO-MENDES, 2013). Em relação às bases da Bolívia, Colômbia e Peru, os dados obtidos referem-se à população de mulheres, cujas informações continham dados referentes aos filhos menores de cinco anos de idade. Demais informações sobre as DHS estão contidas no *Demographic and Health Survey Interviewer’s Manual* (ICF, 2017).

4.1.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas as crianças de 0 a 5 anos de idade que apresentaram o peso ao nascer normal, classificado como igual ou maior a 2.500 gramas. Devido ao número excessivamente baixo de crianças que nasceram com baixo peso (abaixo de 2500 gramas) e que também apresentavam ganho rápido de peso, elas entraram nos critérios de exclusão. As crianças que apresentavam valores implausíveis do índice peso por idade, avaliadas pelo programa Who Anthro (versão 3.2.2, 2011) (escores $z < -6$ e >5 do índice de Peso por Idade) e com dados incompletos em variáveis de interesse também não foram incluídas na análise.

4.1.3 Coleta de dados e amostra final

Os dados populacionais do Brasil foram coletados entre novembro de 2006 e maio de 2007 (BRASIL, 2009a), onde um total de 14.617 domicílios foram selecionados, 15.575 mulheres foram entrevistadas e a amostra final foi de 2.321 crianças entre 0 e 5 anos de idade. Os dados populacionais da Bolívia foram coletados de fevereiro a junho de 2008 (COA, OCHOA, 2009), onde um total de 20.003 domicílios foram selecionados, 16.939 mulheres foram entrevistadas e a amostra final foi de 7.257 crianças entre 0 e 5 anos de idade. Os dados populacionais da Colômbia foram coletados entre novembro de 2009 a novembro de 2010 (OJEDA et al., 2010), onde um total de 51.447 domicílios foram selecionados, 49.818 mulheres foram entrevistadas e a amostra final foi de 13.918 crianças entre 0 e 5 anos de idade. Os dados populacionais do Peru foram coletados entre março e dezembro de 2012, onde um total de 27.488 domicílios foram selecionados, 23.888 mulheres foram entrevistadas e a amostra final foi de 8.406 crianças entre 0 e 5 anos (PERU, 2012). O fluxograma das amostras finais de cada país apresenta-se na Figura 1.

Os critérios de avaliação antropométrica infantil seguiram a padronização pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 1995) e os valores obtidos foram feitos pela média da duplicada da aferição. O peso foi obtido por balança eletrônica calibrada com precisão de 100g, o comprimento foi obtido pelo infantômetro para crianças menores de 2 anos de idade na posição horizontal e a altura foi obtida para crianças maiores de 2 anos de idade na posição vertical pelo estadiômetro. A partir dos dados de peso e altura o índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela fórmula padrão ($IMC = \text{Peso} / \text{Altura}^2$), obtido em quilogramas por metro quadrado (kg/m^2) (ICF, 2017).

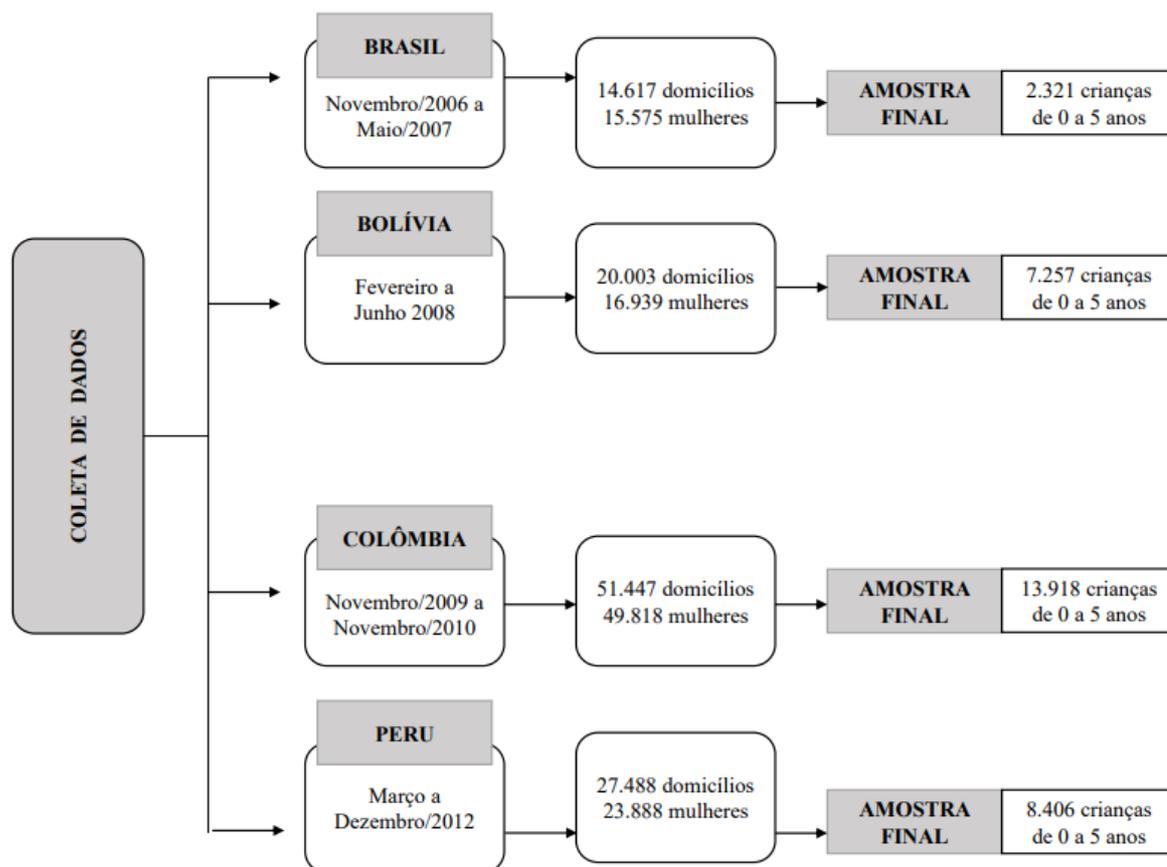


Figura 1. Fluxograma de amostra referente aos quatro países da América Latina (Brasil, Bolívia, Colômbia e Peru).

4.1.4 Variáveis do estudo

4.1.4.1 Variável exposição

O ganho rápido de peso é a principal variável de exposição, sendo que a sua ocorrência foi definida quando a diferença (subtração) entre os escores z do peso para idade (WAZ) no momento da entrevista e o WAZ ao nascer, calculados pelo programa Who *Anthro* (WHO, 2010), era maior que 0,67 (ONG et al., 2000). O ganho rápido de peso foi definido como:

- Categoria 0 (referência) – ausência de ganho rápido de peso: $\leq 0,67$.
- Categoria 1 – presença de ganho rápido de peso: $> +0,67$.

4.1.4.2 Variável desfecho

A variável desfecho considerada foi o excesso de peso infantil, classificado quando o escore z de IMC por idade ($IMCz \geq 2$) (WHO, 2008), sendo:

- Categoria 0 (referência) – ausência de excesso de peso: escore z de IMC/idade < 2 .
- Categoria 1 – presença de excesso de peso: escore z de IMC/idade ≥ 2 .

A variável de ajuste foi o tempo de amamentação, classificada em “tempo de amamentação maior ou igual a 6 meses” e “tempo de amamentação menor que 6 meses” (WHO, 2017), independentemente de ser exclusivo, uma vez que as bases de dados utilizadas não esclareciam se o aleitamento materno era exclusivo ou não. A variável tempo de amamentação foi categorizada em:

- Categoria 0 (referência): “tempo de amamentação maior ou igual a 6 meses”.
- Categoria 1: “tempo de amamentação menor que 6 meses”.

A variável idade entre o nascimento aos 5 anos de idade foi categorizada em cinco faixas etárias para a descrição da amostra, sendo elas: 0 a 12 meses, 13 a 24 meses, 25 a 36 meses, 37 a 48 meses e 49 a 60 meses.

4.1.5 Análise dos dados

Os dados foram analisados pelo programa *Data Analysis and Statistical Software*[®] (*Stata*[®]) versão 13.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Os participantes que cumpriram o critério de exclusão não foram excluídos, sendo assim conduzida uma análise incondicional de subpopulações (WEST, BERGLUND, HEERINGA, 2008). Por se tratar de um plano amostral complexo, a análise incondicional contempla modelos do grupo de participantes excluídos e isto garante a manutenção da estrutura complexa da amostra (WEST, BERGLUND, HEERINGA, 2008).

Foi realizada a caracterização da amostra. Para a análise descritiva foram estimadas as prevalências (frequências absolutas e relativas) e intervalos de confiança de 95% (IC95%) do excesso de peso, ganho rápido de peso e tempo de amamentação.

O teste qui-quadrado de *Pearson* foi realizado para testar as diferenças entre as proporções de ganho rápido de peso de acordo com a faixa etária em cada país.

A regressão logística multivariada foi realizada para estimar a força de associação, ou seja, a *odds ratio* (OR) e o IC95% da associação entre a ocorrência do ganho rápido de peso e o excesso de peso por país e por faixa etária em cada país. Todos os modelos foram ajustados pela variável tempo de amamentação.

4.1.6 Aspectos éticos

Os inquéritos aplicados em cada país foram aprovados pelos respectivos Comitês de Ética em Pesquisa. Todos os participantes foram informados em sua abordagem sobre os objetivos da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As bases de dados são de domínio público e o acesso livre pode ser realizado pelos respectivos websites da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/pnds/index.php>) e *The DHS Program* (<https://dhsprogram.com/data/available-datasets.cfm>). Os demais aspectos éticos foram detalhados em outro estudo (TEMPONI, 2020).

4.2 METODOLOGIA DO MANUSCRITO 2 E MANUSCRITO 3 – Estudo local: Coorte PROLAC (Viçosa, Minas Gerais)

4.2.1 Delineamento e população do estudo

O presente estudo caracteriza-se com o delineamento de coorte, realizado com crianças nascidas no único hospital maternidade do município de Viçosa - Minas Gerais, que participaram do acompanhamento nutricional realizado pelo Programa de Apoio à Lactação (PROLAC) até 6 meses de vida, que possuíam dados da avaliação antropométrica, composição corporal e bioquímica aos 4 e 7 anos de idade (VIEIRA, 2017) e que tiveram o seu *swab* bucal coletado entre os meses de agosto a dezembro de 2018.

O PROLAC é um Programa da Universidade Federal de Viçosa em parceria com o Hospital São Sebastião e o Banco de Leite Humano do município, visando orientações para as mães no período pós-parto para promoção do aleitamento materno e atendimento nutricional à nutrizes e crianças no seu primeiro ano de vida (VIEIRA, 2017).

4.2.2 Critérios de inclusão e não inclusão

Critérios de inclusão:

- Presença de dados de identificação no prontuário de atendimento do PROLAC que permitissem sua localização;
- Ter o registro no prontuário de pelo menos 2 avaliações de peso, sendo 1 avaliação ao nascer e 1 avaliação até 6 meses de idade;
- Ter dados antropométricos registrados das avaliações realizadas entre 4 e 7 anos de idade;
- Termos de consentimento livre e esclarecido preenchidos pelos pais ou responsáveis para participação no estudo (ANEXO I);
- Ter o *swab* bucal coletado para análise de polimorfismo genético associados à obesidade infantil.

Critérios de exclusão – considerados entre o nascimento aos 6 meses de vida e aos 4 e 7 anos de idade:

- Informações em prontuário relacionadas a presença de alterações de saúde que pudessem influenciar no estado nutricional da criança entre o nascimento até os seis meses de vida (VIEIRA, 2012);

- Crianças com uso medicamentos que pudessem interferir no seu estado nutricional, composição corporal e perfil lipídico aos 4-7 anos (VIEIRA, 2012);
- Apresentação pela criança de alteração de saúde ou doença que pudesse interferir em seu estado nutricional, composição corporal e perfil lipídico com idade entre 4 e 7 anos (VIEIRA, 2012);
- Crianças falecidas, não localizadas, mudança de cidade, pais ou responsáveis que não autorizaram a participação e crianças que não tinham dados de seguimento;

4.2.3 Coleta de dados e amostra final

Segundo Vieira (2017), selecionou-se primeiramente prontuários de crianças atendidas e acompanhadas pelo PROLAC entre agosto de 2003 a novembro de 2007 e de dezembro de 2007 a janeiro de 2011, totalizando 669 crianças acompanhadas do nascimento ao primeiro ano de vida. Posteriormente, quando essas mesmas crianças tinham idade entre 4 e 7 anos, entre novembro de 2010 a dezembro de 2011 e janeiro de 2015 a março de 2016, elas foram reavaliadas, totalizando a amostra final de 403 crianças (Figura 2).

Entre agosto e dezembro de 2018 foi realizada a busca ativa das 403 crianças através dos dados retrospectivos de telefone e/ou endereço para posterior coleta de *swab* bucal e avaliação antropométrica. Em caso de sucesso por contato telefônico ao responsável, eram procedidos a explicação detalhada sobre o estudo, o convite à participação do estudo e a explicação sobre o envio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para preenchimento e devolução. As crianças também foram procuradas pelas listas escolares ou por visita nos endereços disponíveis nos dados retrospectivos e em caso das crianças encontradas, era realizada a explicação detalhada à criança sobre o estudo, o convite à participação do estudo e a entrega e explicação sobre o envio do TCLE, preenchimento e devolução. A coleta de *swab* bucal e avaliação antropométrica foi realizada na própria escola ou na unidade da Universidade Federal de Viçosa (UFV Casa Sete – Vila Gianetti) ou na residência da criança ou no local de preferência do responsável da criança. O estudo objetivou contemplar as 403 crianças, porém a amostra final com os dados coletados do *swab* bucal 267 crianças (Figura 2) e em janeiro de 2019 as amostras de *swab* bucal foram conduzidas para a Universidade Federal de Minas Gerais para a extração do DNA e genotipagem.

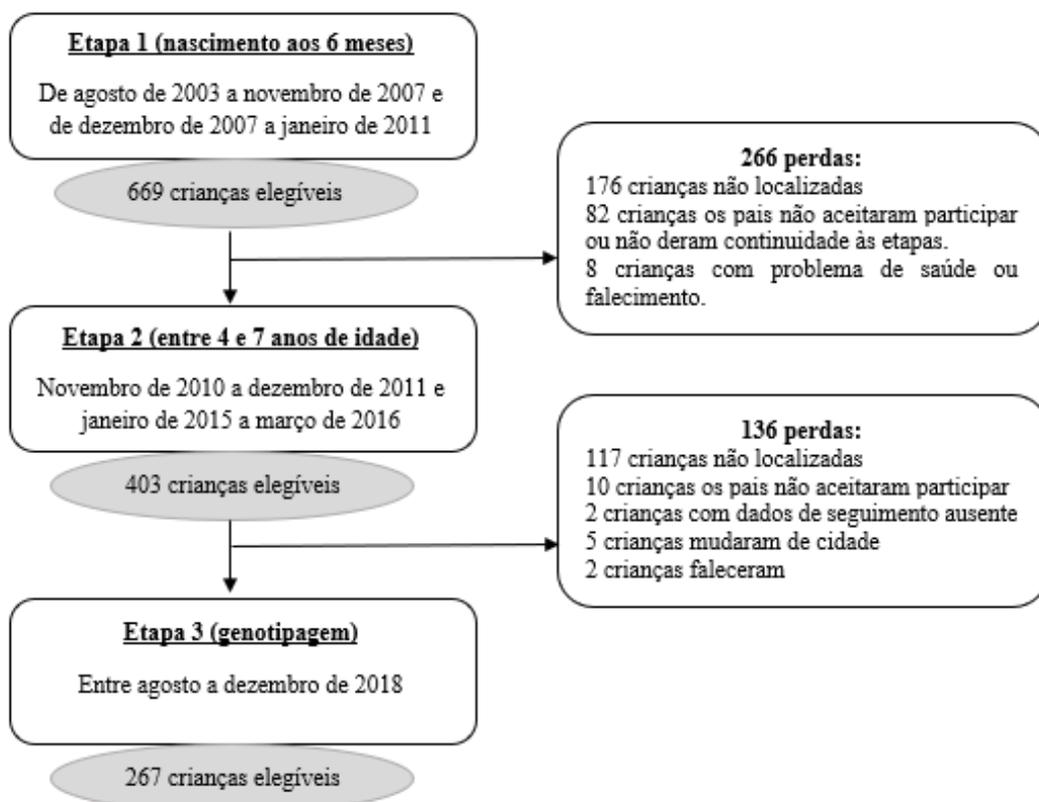


Figura 2. Descrição da amostra final – Viçosa/MG.

Para o cálculo do tamanho amostral da coorte, através do programa OpenEpi[®], utilizou-se o nível de confiança bilateral de 95%, poder amostral de 80% e tamanho amostral de efeito (*odds ratio*) de 3. Com essas condições, segundo a amostra de *Fleiss*, foi estimado uma amostra de 354 indivíduos. No presente estudo, as amostras foram por disponibilidade. A amostra inicialmente a ser recrutada eram 403 crianças e foram localizadas/disponíveis 267 crianças para coleta de *swab* bucal e antropometria, atingindo 75,42% da amostra inicialmente calculada.

Os dados, então, foram coletados em três momentos (3 etapas):

- 1º) (Ano: 2003 a 2011 e 2007 a 2011) / Dados da Coorte PROLAC (0 a 6 meses) – Crianças com 0 a 6 meses de idade: Em prontuário, referente à coorte PROLAC
- 2º) (Ano: 2010 a 2011 e 2015 a 2016) / Dados entre 4 e 7 anos de idade – Crianças com idade entre 4 e 7 anos: Em banco de dados disponibilizados.
- 3º) (Ano: 2018) / Obtenção do *swab* bucal – Coleta de dados atemporal, referente a coleta de *swab* bucal para avaliação dos polimorfismos genéticos.

1º Dados da Coorte PROLAC (nascimento aos 6 meses)

Estas informações foram coletadas por outros pesquisadores e obtidas pelos prontuários do PROLAC no período entre agosto de 2003 a novembro de 2007 e dezembro de 2007 a janeiro de 2011, referentes aos dados da criança do nascimento até a idade máxima de seis meses (180 dias de vida, com margem até 195 dias de vida). Os dados coletados via prontuários foram:

Criança: sexo, data de nascimento, idade gestacional ao nascer, peso e comprimento ao nascer, tipo de parto ao nascer e idade, peso e comprimento por consulta até completar a idade máxima de 6 meses.

Materno: idade, estado civil, trabalho fora do lar, escolaridade, fumo durante a gestação, uso de álcool durante a gestação, realização de pré-natal, número de gestações, índice de massa corporal (IMC) pré gestacional e ganho de peso gestacional.

Paterno: escolaridade.

Familiar: renda.

2º Dados entre 4 e 7 anos de idade

Em novembro de 2010 a dezembro de 2011 e janeiro de 2015 a março de 2016, estudantes de mestrado e doutorado realizaram reavaliações das crianças quando as mesmas tinham entre 4 e 7 anos de idade (VIEIRA, 2017). Os dados utilizando no presente estudo foram obtidos diretamente do banco de dados disponibilizado:

Criança: idade, peso e estatura.

Materno: idade, estado civil, trabalho e escolaridade.

Paterno: idade e escolaridade.

3º Obtenção do *swab* bucal para genotipagem

Nesta etapa foram coletados o *swab* bucal infantil para posterior avaliação genética e realizada a antropometria.

As coletas ocorreram na cidade de Viçosa-MG e foram realizadas por duas doutorandas entre julho e dezembro de 2018. Primeiramente, foram realizadas as buscas ativas das crianças/adolescentes que participaram das etapas anteriores do estudo para posterior coleta do *swab* bucal e antropometria. A busca ativa das crianças/adolescentes foi realizada utilizando os dados pessoais, telefônicos e/ou residenciais obtidos nas etapas anteriores ou pelas listas de chamadas das escolas particulares, municipais e estaduais, urbanas e rurais, da cidade de Viçosa-MG, totalizando 27 escolas.

Em caso de aceite via contato telefônico, os responsáveis foram lembrados do projeto PROLAC, foi feito o convite para participação da nova etapa do estudo e, em caso assertivo, era questionado em qual escola a criança estava estudando atualmente e solicitado a atualização do endereço residencial. Além disso, pais e/ou responsáveis eram orientados sobre a entrega à criança/adolescente do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 1) na escola.

Em seguida, foi feito contato presencial com as 27 escolas particulares, estaduais e municipais contempladas no município de Viçosa com a finalidade de explicar sobre o projeto, confirmar se algum aluno do estudo estava matriculado naquela mesma escola e solicitar a autorização do diretor e/ou supervisor de ensino para utilização do espaço da escola para a realização da coleta de dados. As crianças que não foram contactadas via telefone devido ao número telefônico estar desatualizado, estas foram procuradas nas listas escolares ou nos sistemas estaduais e municipais com o nome completo e/ou nome dos pais ou responsáveis ou foi realizada busca ativa nas residências com o endereço disponível.

Em cada escola os alunos listados foram solicitados para a entrega do TCLE (ANEXO I) em duas cópias, objetivando na mesma semana o recolhimento do mesmo já assinado pelos responsáveis e a execução da avaliação antropométrica e coleta de *swab* bucal no espaço escolar. Para as crianças que não entregaram o TCLE, era feita uma nova abordagem na escola reforçando a solicitação da assinatura do responsável. Caso a criança demonstrasse recusa na escola e a não entrega do TCLE, os pais eram contactados por telefone novamente para verificar sobre a recusa definitiva ou se havia a possibilidade de uma avaliação externa à escola. Em caso de recusa definitiva, a criança/adolescente era excluída da pesquisa. Em caso de aceite para continuidade, a coleta de dados era agendada na Universidade Federal de Viçosa (Casa Sete – Vila Gianetti), na residência ou no local de preferência do responsável.

A coleta de dados foi realizada preferencialmente na escola ou na sede da Universidade Federal de Viçosa (Casa Sete – Vila Gianetti), na residência ou no local de preferência do responsável. Para a coleta de dados foi realizada a antropometria, com aferição de peso e altura, e a coleta de *swab* bucal.

A análise do material genético, a partir do *swab* bucal, foi realizada na cidade de Belo Horizonte (Minas Gerais) em janeiro de 2019.

4.2.4 Variáveis do estudo

4.2.4.1 Variáveis da criança

As variáveis relativas ao nascimento até 6 meses de idade foram obtidas pelo prontuário do PROLAC e as variáveis entre 4 e 7 anos de idade foram obtidas em banco de dados em que, segundo VIEIRA (2017), as informações das variáveis demográficas e socioeconômicas foram coletadas por entrevista com os pais/responsáveis da criança e as demais informações das crianças foram avaliadas diretamente. As classificações das variáveis da criança do nascimento aos 6 meses de vida, entre 4 e 7 anos de idade e de polimorfismos genéticos estão descritas no Quadro 1.

o (Etapa 1) Entre a data do nascimento e 6 meses de idade foram obtidos pelos prontuários do PROLAC os dados de: sexo, data de nascimento, idade gestacional ao nascer, peso e comprimento ao nascer, tipo de parto ao nascer e peso e comprimento em cada consulta até completar a idade máxima de 6 meses.

As informações de peso da criança foram obtidas pelos prontuários, onde constavam as informações desde o nascimento e a cada consulta de acompanhamento, sendo consideradas até a idade máxima de 6 meses. Segundo Vieira (2012), foi utilizada balança pediátrica com capacidade de 25 kg e sensibilidade de 10 g para aferição do peso e antropômetro infantil com extensão de 1 metro dividido em centímetros e subdivido em milímetros para aferição do comprimento.

O IMC infantil foi calculado pela fórmula “ $IMC = \text{Peso (kg)}/\text{altura (m)}^2$ ”.

As crianças foram avaliadas com a utilização do software WHO *Anthro* (versão 3.2.2, 2011) para obtenção do escore-z de peso por idade, calculado a partir da data de nascimento da criança, sexo e idade no momento da avaliação.

Optamos por não utilizar a variável de aleitamento materno, uma vez que não era claro nos prontuários se o aleitamento era contínuo, pontual ou se já havia sido suspenso nos intervalos de cada consulta em que a criança foi avaliada.

Primeiramente foi calculado o escore-z de peso por idade da criança ao nascer e o escore-z de peso por idade da criança em cada consulta que compareceu até completar 6 meses de idade, calculado pelo programa WHO *Anthro* (versão 3.2.2, 2011) de acordo com a data de nascimento da criança, sexo e idade no momento da avaliação. A ocorrência do ganho rápido de peso era considerada quando a diferença (subtração) dos escores-z do peso para idade entre

2 consultas consecutivas até a criança completar a idade máxima de 6 meses estava acima de $>+0,67$ (ONG et al, 2000). Considerou-se como consultas consecutivas, por exemplo: escore-z de Peso/Idade na consulta 1 subtraído do escore-z de Peso/Idade ao nascer; ou escore-z de Peso/Idade na consulta 2 subtraído do escore-z de Peso/Idade na consulta 1; ou escore-z de Peso/Idade na consulta 3 subtraído do escore-z de Peso/Idade na consulta 2; e assim por diante; destacando que nas consultas após o nascimento as crianças tinham idades variadas, até completar 6 meses (Exemplo: na consulta 1 a criança poderia apresentar 4 meses de idade). O seguinte cálculo abaixo foi realizado, então, para detectar a ocorrência do ganho rápido de peso:

Ganho rápido de peso:

Escore-z Peso/Idade atual – Escore-z Peso/Idade anterior: $>+0,67$

○ (Etapa 2) Entre a idade de 4 e 7 anos, foram obtidos pelo banco de dados as informações de: idade, peso e estatura.

Vieira (2017) detalha as demais metodologias da antropometria, sendo o peso aferido por balança digital eletrônica, com capacidade máxima de 150 kg e sensibilidade de 50g e a estatura foi avaliada por estadiômetro vertical acoplado à parede, com extensão de 2 metros, dividido em centímetros e subdivido em milímetros.

O IMC infantil foi calculado pela fórmula “ $IMC = \text{Peso (kg)}/\text{altura (m)}^2$ ”.

A partir das aferições de peso e comprimento, foram avaliados os escores-z com a utilização do *software WHO Anthro* (versão 3.2.2, 2011) para crianças com idade entre 0 e 5 anos e o *software WHO AnthroPlus* (versão 1.0.4, 2009) para quando a criança tinha idade à partir de 5 anos, considerando o sexo, data de nascimento da criança e idade no momento da avaliação. Os índices de classificação utilizados foram segundo os critérios da Caderneta de Saúde da Criança do Ministério da Saúde (Menina/Menino), sendo eles Peso por Idade (P/I) e Índice de Massa Corporal por Idade (IMC/I) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

○ (Etapa 3) Coleta de dados referente a coleta de *swab* bucal para avaliação dos polimorfismos genéticos e dados antropométricos:

Para a coleta do *swab* bucal para extração do DNA e genotipagem, realizado em duplicata, as crianças foram orientadas a bochechar previamente 100 ml de água para lavagem da cavidade oral. Após esse procedimento, foi realizada a coleta, raspando a face interna das bochechas com escova citológica esterilizada (*swab*) em movimentos circulares, aproximadamente 30

voltas em cada lado. As escovas tiveram a porção externa das hastes cortadas e colocadas em microtubos plásticos autossustentáveis com tampa rosqueável de 2,0 ml contendo etanol absoluto, previamente identificados com a codificação da criança. As amostras colhidas foram dispostas em *hack* de papelão e armazenadas em geladeira entre 4 a 6 °C até a sua extração.

As etapas de extração do DNA e genotipagem aconteceram no mês de janeiro de 2019 no Laboratório LABIN do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais com profissionais previamente treinados, utilizando protocolos específicos para cada etapa.

Para a extração de DNA utilizou-se o protocolo operacional de extração de DNA por *Salting out* (Miller; Dykes; Polesky, 1988). Após as extrações as amostras de DNA foram quantificadas no nanodrop para avaliar suas devidas concentrações e armazenados em freezer a -20°C até o momento da genotipagem.

Os polimorfismos avaliados foram o SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms* – Polimorfismo de Nucleotídeo Simples) rs9939609 do gene *FTO* (*fat mass and obesity associated* – associado a massa gorda e obesidade); SNP rs17782313 próximo ao gene *MC4R* (*melanocortin-4 receptor* – receptor da melanocortina-4); SNP rs662799 do gene *APOA5* (*Apolipoprotein A5* – Apolipoproteína A5), onde foram estimadas as frequências alélicas e genotípicas desses polimorfismos.

Em cada tubo contendo o precipitado de DNA, foram adicionados 200 µl de solução de extração e, em seguida, 25 µl de solução de preparo tecidual. Os tubos foram homogeneizados no vortex e permaneceram em temperatura ambiente durante 10 minutos e, então, incubados a 95°C durante três minutos. Finalmente, foram adicionados 200 µl de solução de neutralização e as amostras serão armazenadas. As amostras foram previamente quantificadas no *nanodrop* e ajustadas para a concentração de 2,5 ng/µl por diluição em água milli-Q.

O material genético da amostra coletada foi tipificado e seus genótipos foram definidos, utilizando os fluróforos FAMTM e VICTM, para os SNPs acima citados e seus alelos foram tipificados por meio da metodologia da cadeia de polimerase em tempo real (PCR) *TaqManTM SNP Genotyping assays* (HAMPE et al., 2001), e foi baseado na metodologia validada pela *Applied Biosystems* (ABI) (número de catálogo: 4351379). As reações de desnaturação, anelamento e extensão foram feitas pelo aparelho 7900HT *Fast Real-Time PCR System* (*Applied Biosystems*). Controles brancos da reação, contendo água bidestilada autoclavada ao invés de DNA, denominados pelos programas de NTC (*No Template Control*) foram usados. Os programas SDS v2.4 *software* e o *TaqManTM genotyper software* foram utilizados para

obtenção do desenho das placas e visualização dos resultados. As classificações comerciais do ensaio da metodologia TaqMan™ SNP *Genotyping* usada pela ABI específica para o estudo do loco *FTO* é C_30090620_10, loco *MC4R* é C_32667060_10 e loco *APOA5* é C_2310403_10. Cada amostra emite ondas das fluorescências com diferentes comprimentos, sendo possível diferenciar os alelos dos polimorfismos avaliados, destacados pelos fluoróforos FAM, VIC e FAM/VIC.

Para o gene *FTO*, na genotipagem com método específico, alelos AA (VIC) indicam a presença do polimorfismo SNP rs9939609 do gene *FTO*; alelos TT (FAM) indicam a ausência do polimorfismo SNP rs9939609 do gene *FTO*; e alelos AT (VIC/FAN) indicam a presença de um alelo para o polimorfismo SNP rs9939609 do gene *FTO*.

Para o gene *MC4R*, na genotipagem com método específico, alelos CC (VIC) indicam a presença do polimorfismo SNP rs17782313 próximo ao gene *MC4R*; alelos TT (FAM) indicam ausência do polimorfismo SNP rs17782313 próximo ao gene *MC4R*; e alelos TC (VIC/FAN) indicam presença de um alelo para o polimorfismo SNP rs17782313 próximo ao gene *MC4R*.

Para o gene *APOA5*, na genotipagem com método específico, alelos GG (VIC) indicam a presença do polimorfismo SNP rs662799 do gene *APOA5*; alelos AA (FAM) indicam a ausência do polimorfismo SNP rs662799 do gene *APOA5*; alelos AG (VIC/FAN) indicam a presença de um alelo para o polimorfismo SNP rs662799 do gene *APOA5*.

Os fluoróforos VIC fluoresce na região vermelha do espectro visível, os fluoróforos FAM fluoresce na região azul do espectro visível e os fluoróforos VIC/FAN fluoresce na região verde do espectro visível.

Resultados não determinados também foram encontrados pela genotipagem de algumas amostras, não indicando os alelos dos polimorfismos analisados daquela amostra avaliada. Sendo assim, das 267 crianças avaliadas, foram genotipadas 257 para o gene *FTO*, 261 para o gene *MC4R* e 257 para o gene *APOA5*.

As frequências alélicas e genotípicas por genotipagem foram classificadas em:

- rs9939609 do gene *FTO*, em que quando apresenta-se em TT a criança não possui alelo de risco, AT a criança possui 1 alelo de risco e AA a criança possui 2 alelos de risco. As caselas zeradas indicam que não foi possível determinar a genotipagem.

- rs17782313 do gene *MC4R*, em que quando apresenta-se em TT a criança não possui alelo de risco, TC a criança possui 1 alelo de risco e CC a criança possui 2 alelos de risco. As caselas zeradas indicam que não foi possível determinar a genotipagem.

- rs662799 do gene *APOA5*, em que quando apresenta-se em AA a criança não possui alelo de risco, AG a criança possui 1 alelo de risco e GG a criança possui 2 alelos de risco. As caselas zeradas indicam que não foi possível determinar a genotipagem.

Quadro 1. Categorização das variáveis das crianças

Variáveis da criança		
Entre o nascimento aos 6 meses de idade		
Nome da variável	Tipo de variável	Codificação
Sexo	Dicotômica	0 = Masculino
		1 = Feminino
Idade gestacional ao nascer	Contínua	Semanas gestacionais
	Dicotômica (BRASIL, 2009b)	0 = À termo (37 a 42 semanas) 1 = Prematuro (<37 semanas)
Tipo de parto	Dicotômica	0 = Vaginal/Normal
		1 = Cesariana
Peso	Contínua	Gramas (g)
	Politômica (WHO, 1995)	0 = Peso adequado (3000 a 3999 g)
		1 = Peso insuficiente (2500 a 2999 g)
		2 = Baixo peso (<2500 g)
		3 = Macrossomia (>4000 g)
	Dicotômica (WHO, 1995)	0 = Peso adequado (≥ 3000 g)
		1 = Peso inadequado (<3000g)
Peso por idade	Contínua	Score-z
Comprimento	Contínua	Centímetros
Índice de massa corporal	Contínua	Kg/m ²
Ganho rápido de peso	Dicotômica (ONG et al, 2000).	0 = $\leq 0,67$ (ausência de ganho rápido de peso)
		1 = $> 0,67$ (presença de ganho rápido de peso)
rs9939609 do gene <i>FTO</i>	Politômica	0 = TT (ausente)
		1 = AT (1 alelo de risco presente)
		2 = AA (2 alelos de risco presente)
rs9939609 do gene <i>FTO</i>	Dicotômica	0 = TT (ausente)
		1 = AT ou AA (presente)
rs17782313 do gene <i>MC4R</i>	Politômica	0 = TT (ausente)
		1 = TC (1 alelo de risco presente)
		2 = CC (2 alelos de risco presente)
rs17782313 do gene <i>MC4R</i>	Dicotômica	0 = TT (ausente)
		1 = TC ou CC (presente)

Continuação Quadro 1

Variáveis da criança		
Entre o nascimento aos 6 meses de idade		
Nome da variável	Tipo de variável	Codificação
rs662799 do gene <i>APOA5</i>	Politômica	0 = AA (ausente)
		1 = AG (1 alelo de risco presente)
		2 = GG (2 alelos de risco presente)
rs662799 do gene <i>APOA5</i>	Dicotômica	0 = AA (ausente)
		1 = AG ou GG (presente)
Entre 4 e 7 anos de idade		
Nome da variável	Tipo de variável	Codificação
Peso	Contínua	Gramas (g)
Estatura	Contínua	Centímetros (cm)
Índice de Massa Corporal (IMC)	Contínua	Kg/m ²
IMC por idade (2 anos a <5 anos de idade)	Politômica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020)	0 = Adequado (escore-z ≥ -2 e $\leq +1$)
		1 = Magreza (escore-z ≥ -3 e < -2)
		2 = Magreza acentuada (escore-z < -3)
		3 = Risco de sobrepeso (escore-z $> +1$ e $\leq +2$)
		4 = Sobrepeso (escore-z $> +2$ e $\leq +3$)
		5 = Obesidade (escore-z $> +3$)
	Dicotômica	0 = Adequado (escore-z ≥ -2 e $\leq +1$) OU Magreza (escore-z ≥ -3 e < -2) OU Magreza acentuada (escore-z < -3) OU Risco de sobrepeso (escore-z $> +1$ e $\leq +2$)
		1 = Sobrepeso (escore-z $> +2$ e $\leq +3$) OU Obesidade (escore-z $> +3$)
IMC por idade (≥ 5 anos a 10 anos de idade)	Politômica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020)	0 = Eutrofia (escore-z ≥ -2 e $\leq +1$)
		1 = Magreza (escore-z ≥ -3 e < -2)
		2 = Magreza acentuada (escore-z < -3)
		3 = Sobrepeso (escore-z $> +1$ e $\leq +2$)
		4 = Obesidade (escore-z $> +2$ e $\leq +3$)
		5 = Obesidade grave (escore-z $> +3$)
	Dicotômica	0 = Eutrofia (escore-z ≥ -2 e $\leq +1$) OU Magreza (escore-z ≥ -3 e < -2) OU Magreza acentuada (escore-z < -3)
		1 = Sobrepeso (escore-z $> +1$ e $\leq +2$) OU Obesidade (escore-z $> +2$ e $\leq +3$)

4.2.4.2 Variáveis dos pais e familiares

As variáveis relativas às mães, pais e aspectos familiares desde o nascimento até 6 meses de idade foram obtidas pelo prontuário do PROLAC e as variáveis entre 4 e 7 anos de idade foram obtidas em banco de dados em que, segundo VIEIRA (2017), as informações das

variáveis demográficas e socioeconômicas foram coletadas por entrevista com os pais/responsáveis da criança. As classificações das variáveis maternas, paternas e familiares do período do nascimento aos 6 meses de vida e entre 4 e 7 anos de idade da crianças estão descritas no Quadro 2.

○ Dados maternos, paternos e familiares entre a idade da criança do nascimento aos 6 Meses. Foram obtidos pelos prontuários do PROLAC os dados de: idade materna, estado civil materno, trabalho fora do lar materno, escolaridade materna, fumo durante a gestação, uso de álcool durante a gestação, realização de pré-natal, número de gestações, índice de massa corporal (IMC) pré gestacional, ganho de peso gestacional, escolaridade paterna e renda familiar.

Uma observação é feita em relação a variável ganho de peso gestacional. Ela foi, primeiramente, categorizada em três categorias. Era categorizada em ganho de peso gestacional insuficiente, adequado ou excessivo, quando o ganho de peso gestacional era abaixo, igual ou acima, respectivamente, do valor recomendado de ganho de peso total, tendo como parâmetro o IMC pré-gestacional. Sendo assim, o total de ganho de peso recomendado para gestantes de acordo com o IMC pré gestacional era (IOM, 2009):

- Baixo peso ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$) - Ganho de peso total recomendado na gestação → mínimo: 12,5 kg e máximo: 18,0 kg.
- Normal ($18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$) - Ganho de peso total recomendado na gestação → mínimo: 11,5 kg e máximo: 16,0 kg.
- Sobrepeso ($25,0\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$) - Ganho de peso total recomendado na gestação → 7,0 kg e máximo: 11,5 kg.
- Obesidade ($> 30,0 \text{ kg/m}^2$) - Ganho de peso total recomendado na gestação → mínimo: 5,0 kg a máximo: 9,0 kg.

Em seguida, a variável também foi dicotomizada, considerando ganho de peso gestacional não excessivo (adequado e insuficiente) e excessivo.

○ Dados maternos, paternos e familiares quando a criança tinha a idade entre 4 e 7 anos, as informações foram coletadas em entrevista e foram obtidos pelo banco de dados: idade materna, estado civil materno, trabalho fora do lar materno, escolaridade materna, idade paterna e escolaridade paterna.

Quadro 2. Variáveis dos pais e familiar – Viçosa/MG

Variáveis dos pais e familiar		
MATERNAS		
Nome da variável	Tipo de variável	Codificação
- Idade materna (0 a 6 meses ¹) - Idade materna (4 e 7 anos ²)	Contínua	Anos
	Politômica (BRASIL, 2020).	0 = 25 a 34 anos
		1 = 18 a 24 anos
		2 = 0 a 17 anos
		3 = ≥35 anos
	Dicotômica (BRASIL, 2018).	0 = Adultas: ≥20 anos
1 = Adolescentes: 10 a 19 anos		
Dicotômica	0 = < 35 anos	
	1 = ≥ 35 anos	
- Trabalho materno fora do lar (0 a 6 meses ¹) - Trabalho materno fora do lar (4 e 7 anos ²)	Dicotômica	0 = Sim
		1 = Não
- Escolaridade materna (0 a 6 meses ¹) - Escolaridade materna (4 e 7 anos ²)	Contínua	Anos
	Politômica (MAGALHÃES et al., 2015 e BRASIL, 2020).	0 = ≥12 anos (Ensino superior incompleto OU Ensino superior completo)
		1 = 9 a 11 anos (Ensino médio incompleto OU Ensino médio completo)
		2 = ≤ 8 anos (Sem instrução e menos de 1 ano de estudo OU Ensino fundamental incompleto OU Ensino fundamental completo)
	Dicotômica (MAGALHÃES et al., 2015 e BRASIL, 2020).	0 = > 8 anos (Ensino médio incompleto OU Ensino médio completo OU Ensino superior incompleto OU Ensino superior completo)
		1 = ≤ 8 anos (Sem instrução e menos de 1 ano de estudo OU Ensino fundamental incompleto OU Ensino fundamental completo)
- Estado civil materno (0 a 6 meses ¹) - Estado civil materno (4 e 7 anos ²)	Politômica (BRASIL, 2020).	0 = Casada legalmente
		1 = União estável
		2 = Divorciada/Separada/Viúva
		3 = Solteira
	Dicotômica	0 = Com companheiro (casada legalmente OU União estável)
		1 = Sem companheiro (Divorciada/Separada/Viúva OU Solteira)
Número de gestações	Contínua	Número de gestações
	Dicotômica	0 = 1 gestação
		1 = ≥2 gestações

¹Variável coletada quando a criança tinha a idade entre 0 e 6 meses.²Variável coletada quando a criança tinha a idade entre 4 e 7 anos.

Continuação Quadro 2

Variáveis dos pais e familiar		
MATERNAS		
Nome da variável	Tipo de variável	Codificação
Realização do pré-natal	Dicotômica	0 = Realizou o pré-natal
		1 = Não realizou pré-natal
Fumo gestacional	Dicotômica	0 = Não fez uso de cigarro durante a gestação
		1 = Fez uso de cigarro durante a gestação
Uso de bebida alcoólica na gestação	Dicotômica	0 = Não fez uso de bebida alcoólica durante a gestação
		1 = Fez uso de bebida alcoólica durante a gestação
IMC pré gestacional	Politômica (IOM, 2009)	Semanas gestacionais
		0 = Eutrofia (18,5 – 24,99 kg/m ²)
		1 = Baixo peso (<18,5 kg/m ²)
		2 = Sobrepeso (25,0 – 29,99 kg/m ²)
	Dicotômica	3 = Obesidade (≥30,0 kg/m ²)
		0 = Baixo peso (<18,5 kg/m ²) OU Eutrofia (18,5 – 24,99 kg/m ²)
Ganho de peso gestacional	Politômica (IOM, 2009)	1 = Sobrepeso (25,0 – 29,99 kg/m ²) OU Obesidade (≥30,0 kg/m ²)
		0 = Adequado
		1 = Insuficiente
	Dicotômica (IOM, 2009)	2 = Excessivo
		0 = Não excessivo (Adequado OU Insuficiente)
		1 = Excessivo
PATERNAS		
Nome da variável	Tipo de variável	Codificação
Escolaridade paterna (0 a 6 meses ¹) Escolaridade paterna (4 e 7 anos ²)	Politômica (MAGALHÃES et al., 2015 e BRASIL, 2020).	Anos
		0 = ≥12 anos (Ensino superior incompleto OU Ensino superior completo)
		1 = 9 a 11 anos (Ensino médio incompleto OU Ensino médio completo)
	Dicotômica (MAGALHÃES et al., 2015 e BRASIL, 2020).	2 = ≤ 8 anos (Sem instrução e menos de 1 ano de estudo OU Ensino fundamental incompleto OU Ensino fundamental completo)
		0 = > 8 anos (Ensino médio incompleto OU Ensino médio completo OU Ensino superior incompleto OU Ensino superior completo)
		1 = ≤ 8 anos (Sem instrução e menos de 1 ano de estudo OU Ensino fundamental incompleto OU Ensino fundamental completo)

¹Variável coletada quando a criança tinha a idade entre 0 e 6 meses.²Variável coletada quando a criança tinha a idade entre 4 e 7 anos.

Continuação Quadro 2

Variáveis dos pais e familiar		
PATERNAS		
Nome da variável	Tipo de variável	Codificação
Idade paterna (4 e 7 anos ²)	Contínua	Anos
	Politômica (BRASIL, 2020).	0 = 25 a 34 anos
		1 = 18 a 24 anos
		2 = 0 a 17 anos
		3 = ≥35 anos
	Dicotômica	0 = < 35 anos
1 = ≥ 35 anos		
FAMILIARES		
Renda familiar (0 a 6 meses ¹)	Dicotômica	0 = >1 salário-mínimo
		1 = ≤1 salário-mínimo

¹Variável coletada quando a criança tinha a idade entre 0 e 6 meses.

²Variável coletada quando a criança tinha a idade entre 4 e 7 anos.

4.2.5 Programas e análise dos dados

Todos os dados foram obtidos ou complementados de forma digitada em banco de dados via programa *Microsoft Office Excel* 2018 e, em seguida os dados foram analisados com auxílio do programa *Stata*® versão 13.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) ou versão 15.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) e pelo programa *SPSS*® versão 26.0 (*Statistical analysis for social Science*).

O programa de código aberto *OpenEpi*® foi utilizado para calcular o poder da amostra e tamanho amostral, segundo a técnica de *Fleiss*, sendo a característica da amostra por disponibilidade.

Para o teste de equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (HWE) foi utilizado o programa *GenePop on the Web*®.

4.2.5.1 Análises estatísticas (Manuscrito 2)

A descrição das variáveis categóricas foi feita por frequências absolutas e relativas e intervalo interquartilício.

Para verificar a associação entre variáveis explicativas e o GRP foi realizado o teste qui-quadrado de independência (sem correção), considerando o nível de significância < 0,05.

Para uso dos dados dos polimorfismos genéticos avaliados de rs9939609 do gene *FTO*, rs17782313 próximo ao gene *MC4R* e rs662799 do gene *APOA5*, o equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (HWE) foi testado como predeterminante para avaliar se as frequências genotípicas

e alélicas se mantem constantes na população de estudo, esperado para uma população em equilíbrio. O equilíbrio é constatado quando ao se comparar os valores observados e esperados o seu nível de significância é $>0,05$, avaliado pelo programa *Genepop on the web*, *Genepop version 4.7.5*, por meio do *website*: http://genepop.curtin.edu.au/genepop_op1.html.

Foram calculadas as taxas de incidência por 1.000 pessoas-dia do desfecho avaliado (ganho rápido de peso), com seu respectivo intervalo de confiança.

A análise de sobrevivência foi aplicada e utilizou-se o estimador de *Kaplan-Meier (failure)* para a análise exploratória das curvas da taxa de incidência acumulada de GRP no período entre o nascimento até seis meses de idade. A variável falha considerada foi o ganho rápido de peso e o tempo considerado foram até seis meses de acompanhamento infantil. Para comparar a distribuição amostral dos dois grupos avaliados, segundo a presença ou ausência de ganho rápido de peso, foi aplicado o teste *Log-Rank* para cada variável considerada de exposição para verificar as diferenças entre as taxas de risco, considerando significativas as variáveis com o valor- $p < 0,05$.

A regressão de Cox univariada para os modelos que utilizam a variável tempo até a ocorrência do desfecho foi usada para estimar o ganho rápido de peso e usando como medida de força de associação o *Hazard Ratio* (razão de riscos - HR) e seus intervalos de confiança de 95%.

A regressão de Cox multivariada para os modelos que utilizam a variável tempo até a ocorrência do desfecho foi usada para estimar o ganho rápido de peso e usando como medida de força de associação o *Hazard Ratio* e seus intervalos de confiança de 95%. Todas as variáveis de exposição foram testadas e no modelo final permaneceram aquelas em nível de significância de valor $p < 0,05$.

Para interpretação do *Hazard Ratio* (HR), considera-se o risco aumentado de ganho rápido de peso quando HR é >1 e considera-se o risco reduzido de ganho rápido de peso quando HR <1 .

As variáveis foram selecionadas de acordo com o potencial de ajuste na associação com o ganho rápido de peso (falha) por três critérios - *Forward-driven*: tamanho do efeito $>25\%$ para o parâmetro HR (em módulo), ou seja, aumento ou redução do risco, p -valor $<0,20$ e menores intervalos de confiança.

A medida de verossimilhança parcial (*Log likelihood*) foi utilizada para avaliar a qualidade de ajuste do modelo, sendo que o menor valor de *Log likelihood* do modelo era considerado o melhor modelo de ajuste multivariado.

Como critério de avaliação da qualidade de ajuste do modelo foi utilizada a medida de verossimilhança parcial (*Log likelihood*), desta forma o modelo que apresentou menor valor do *Log likelihood* foi o modelo com melhor ajuste multivariado. Variáveis com p-valor $<0,05$ e um intervalo de confiança de 95% foram consideradas significativas.

Para análise de confiabilidade e para estimar o ajuste do modelo foi aplicada a análise de resíduos de *Cox-Snell*, sendo que a distribuição dos pontos em um gráfico de dispersão dos resíduos estimados contra os resíduos esperados deve seguir sobreposta a linha diagonal de 45 graus.

Os resultados foram computados no programa *Microsoft Excel*® e as análises foram conduzidas com o uso do software *Stata*® versão 13.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

4.2.5.2 Análises estatísticas (Manuscrito 3)

As crianças incluídas no estudo tinham que ter ao menos 3 avaliações, ou seja, ao nascer, entre o nascimento e seis meses de vida e entre 4 e 7 anos de idade.

Inicialmente, foi calculado o IMC de cada criança. Para avaliar a trajetória da média de IMC infantil ao longo do tempo, as médias de IMC foram calculadas em cada idade avaliada com os respectivos intervalos de confiança, sendo considerados até 11 pontos para a avaliação: nascimento, 1º mês, 2º mês, 3º mês, 4º mês, 5º mês, 6º mês, 4 anos, 5 anos, 6 anos e 7 anos de idade.

Foram realizadas análises descritivas e obtidas as frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas e a média com mínimo e máximo para variáveis contínuas. A trajetória da média de IMC entre o nascimento aos 6 meses e entre 4 e 7 anos de idade, uma linha para cada grupo (com GRP e sem GRP) com respectivos intervalos de confiança, apresentada em gráfico pela função *Longitudinal Analyses Data Plots* analisado pelo programa *Stata*® versão 15.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Para comparação entre as médias de IMC dos grupos sem ganho rápido de peso e com ganho rápido de peso em cada tempo, foi aplicado uma ANOVA de dois fatores e para as comparações múltiplas foi utilizado o teste Bonferroni. O nível de significância estatística adotado para os testes estatísticos aplicados foi o valor $p < 0,05$.

A dupla ocorrência do ganho rápido de peso e excesso de peso é apresentado em gráfico de barras gerado pelo programa *Microsoft Office Excel* 2018.

Os resultados foram computados no programa *Microsoft Excel*® e analisados pelo programa *Stata*® versão 13.0 ou versão 15.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) e pelo programa *SPSS*® versão 26.0 (*Statistical analysis for social Science*).

4.2.6 Aspectos éticos

A pesquisa de coorte mencionada foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa pelo processo nº 892.476/2014 (ANEXO II) e foi submetida e aprovada uma Emenda ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa para inclusão da coleta de *swab* bucal, extrações de DNA e genotipagens dos polimorfismos de estudados, pelo parecer nº 2.832.590/2018) (ANEXO III).

Os responsáveis pelas crianças foram esclarecidos sobre a pesquisa e a inclusão da criança no projeto ocorreu somente após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pais ou responsáveis (ANEXO I).

Após as avaliações antropométricas e análise de classificação e coleta de *swab* bucal e análise dos polimorfismos, foram encaminhados e-mails ou mensagem via SMS ou WhatsApp para os responsáveis das crianças com os resultados. Além disso, foram adicionadas orientações nutricionais (ANEXO IV).

Conflito de interesses

O presente estudo não apresenta conflitos de interesse.

Resultados

5. Resultados

O tópico de “Resultados” da tese apresenta-se no formato de 3 manuscritos originais elaborados a partir dos objetivos apresentados, bem como a partir das metodologias já descritas. Os manuscritos originais estão intitulados como:

Manuscrito 1:

Associação entre ganho rápido de peso e excesso de peso em crianças de 0 a 5 anos de idade na América Latina

O manuscrito foi aceito na revista “Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil” (Fator de impacto: 0.63; Qualis CAPES B1 – Enfermagem).

Autores: Maíra Barros Louro, Hanrieti Rotelli Temponi, Carolina Santiago Vieira e Gustavo Velasquez-Meléndez.

Manuscrito 2:

Os polimorfismos rs9939609 do gene *FTO*, rs17782313 do gene *MC4R* e rs662799 do gene *APOA5* não foram associados ao ganho rápido de peso em uma coorte de crianças nos primeiros seis meses de vida

Manuscrito 3:

Trajatória da média do índice de massa corporal em crianças segundo o ganho rápido de peso.

5.1 Manuscrito 1

Associação entre ganho rápido de peso e excesso de peso em crianças de 0 a 5 anos de idade na América Latina

Association between rapid weight gain and overweight in children aged 0 to 5 years in Latin America

Maíra Barros Louro ¹

 <https://orcid.org/0000-0002-5483-9739>

Hanrieti Rotelli Temponi ²

 <https://orcid.org/0000-0002-2534-0082>

Carolina Santiago Vieira ³

 <http://orcid.org/0000-0003-2698-7301>

Gustavo Velasquez-Melendez ⁴

 <https://orcid.org/0000-0001-8349-5042>

¹⁻⁴ Escola de Enfermagem. Departamento de Enfermagem Materno Infantil e Saúde Pública. Universidade Federal de Minas Gerais. Av Alfredo Balena, 190. Santa Efigênia. Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 30.130-100. E-mail: jguveme@gmail.com

Autores: Louro MB *et al.*

Título abreviado: Ganho rápido de peso infantil na América Latina

Rapid infancy weight gain in Latin America

Resumo

Objetivos: avaliar a prevalência do ganho rápido de peso (GRP) em crianças nascidas com peso normal e sua associação com o excesso de peso (EP) em quatro países da América Latina.

Métodos: estudo transversal de inquéritos populacionais com crianças de 0 a 5 anos da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher no Brasil e da *Encuesta Nacional de Demografía y Salud* da Bolívia, Colômbia e Peru, selecionadas pelo peso ao nascer ≥ 2.500 gramas. A variável desfecho foi o EP; de exposição o GRP; e de ajuste a amamentação. Foram

estimadas as prevalências, *odds ratio* e intervalo de confiança de 95% por regressão logística multivariada.

Resultados: observou-se maior prevalência de GRP e tempo de amamentação menor do que 6 meses no Brasil e maior prevalência de EP no Brasil e Bolívia. As chances de EP quando GRP presente e ajustado por amamentação foram de 6,1 vezes (IC95%= 3,8 – 9,7) no Brasil; 4,4 vezes (IC95%= 3,6 – 5,3) na Bolívia; 6,7 vezes (IC95%= 5,5 – 8,2) na Colômbia; 12,2 vezes no Peru (IC95%= 9,4 – 15,7) e valor-p <0,001 nos quatro países.

Conclusões: o GRP em crianças nascidas com peso normal foi associado a maior chance de EP infantil nos quatro países da América Latina.

Palavras-chave Obesidade infantil, Lactente, Pré-escolar, Ganho de peso, América Latina

Introdução

O excesso de peso (EP) na população mundial adulta já é considerado uma pandemia, sendo que, em 2016, 39% dos adultos com 18 anos ou mais tinham sobrepeso e 13% eram obesos.¹ Na população infantil a mesma tendência apresenta-se crescente, uma vez que a prevalência mundial de sobrepeso e obesidade em crianças com idade entre 0 e 5 anos aumentou de 33,3 milhões (5,4%) para 38,9 milhões (5,7%) entre 2000 e 2020. Estima-se que na América Latina e Caribe, 3,9 milhões (7,5%) de crianças menores de 5 anos de idade tinham sobrepeso ou obesidade em 2020.²

O EP apresenta etiologia multifatorial, sendo alguns de seus determinantes os fatores genéticos, ambientais e psicossociais³. Nas últimas décadas o aumento da prevalência de EP em crianças da América Latina pode ser atribuído, em parte, ao fenômeno de transição nutricional e epidemiológica vivenciada globalmente pelas populações.^{3,4} O EP tem um grande impacto negativo na saúde infantil, com consequências que podem ser sustentadas até a vida adulta. Nos adultos, o EP pode levar a dificuldades respiratórias, aumento do risco de fraturas, hipertensão arterial, presença de marcadores precoces de doença cardiovascular, resistência à insulina e efeitos psicológicos negativos.⁵

Exposições hostis para a saúde no ciclo inicial da vida, entre elas o ganho rápido de peso (GRP) na primeira infância, podem contribuir para maior ocorrência de doenças crônicas não transmissíveis na vida adulta.⁶ O GRP infantil pode ser definido quando a diferença de escore z de peso para idade, entre duas avaliações, se encontra acima de 0,67.⁷ Estudos mostraram associação entre o GRP na infância e o aumento do risco de sobrepeso e obesidade em curto, médio e longo prazo.^{3,8,9} Um estudo de revisão sistemática e metanálise concluiu que crianças

com GRP tinham 3,66 vezes a chance de terem sobrepeso ou obesidade na vida adulta.³ Além disso, o GRP também foi associado a maiores valores não apenas de índice de massa corporal (IMC), mas também do percentual de gordura corporal, circunferência da cintura e relação cintura-estatura no período da pré-adolescência.⁸

Os países da América Latina apresentam diferentes estágios nos processos de transição demográfica e epidemiológica, reflexo das diferentes realidades econômicas, sociais e culturais.¹⁰ Ademais, observa-se uma escassez de estudos que exploram a relação entre o GRP e o EP na infância, e os estudos existentes são incipientes, pontuais e utilizam amostras sem representatividade nacional,^{6,11} ou provenientes de países desenvolvidos.^{3,10}

Estudos realizados no Brasil encontraram prevalências de GRP variando entre 36,8% (idade entre o nascimento e 24 a 34 meses)⁶ e 61,2% (idade entre o nascimento até 5 anos)¹¹ e ambos confirmam a relação estatisticamente significativa entre o GRP e EP na infância. A inclusão de medidas de prevenção ao GRP pode ser uma das potenciais formas de diminuir a prevalência de obesidade na infância,¹² entretanto, nota-se que este é um assunto pouco explorado em estudos sobre as causas da obesidade infantil.

Assim, o objetivo do presente estudo foi analisar a prevalência do GRP em crianças nascidas com peso adequado e a sua associação com o EP em crianças na idade entre zero e cinco anos em quatro países da América Latina.

Métodos

Estudo epidemiológico transversal, que utilizou dados de quatro inquéritos populacionais conduzidos em países da América Latina: a Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS), realizada no Brasil entre 2006 e 2007¹³ e a *Encuesta Nacional de Demografía y Salud*, realizada na Bolívia (ENDSA) em 2008¹⁴; na Colômbia (ENDS), entre 2009 e 2010¹⁵; e no Peru (ENDES), em 2012.¹⁶ As quatro bases integram o projeto *Measure DHS (Demographic and Health Survey)*, cujas investigações são conduzidas em escala global com apoio da Agência dos Estados Unidos para o Desenvolvimento (Usaid) em parceria com outras instituições internacionais¹⁷.

As DHS são pesquisas domiciliares realizadas por amostragem probabilística complexa com representatividade nacional.¹⁷ As unidades amostrais são selecionadas em pelo menos dois estágios: na etapa inicial são selecionadas as unidades primárias amostrais (UPA), compostas por conglomerados como setores censitários, províncias, municípios e conjunto de residências

de acordo com a definição de cada país. Posteriormente, são selecionadas as unidades secundárias, formadas pelas unidades domiciliares.¹⁷

Para a análise de dados do Brasil, a partir da PNDS, foram reunidos os bancos referentes a domicílios, mulheres, gravidezes e filhos conforme descrição prévia.¹⁸ Para as análises de dados da Bolívia, Colômbia e Peru, foram utilizados os bancos de dados referentes à população de mulheres de 15 a 49 anos, que contém dados dos filhos menores de cinco anos. Foram realizadas inclusões de algumas variáveis disponíveis no banco de dados dos domicílios utilizando aquelas que codificam cada residência.

Os dados da população do Brasil foram coletados entre novembro de 2006 e maio de 2007. De um total de 14.617 domicílios selecionados, 15.575 mulheres foram entrevistadas.¹³ Os dados da Bolívia foram coletados de fevereiro a junho de 2008, com 20.003 domicílios selecionados e 16.939 mulheres incluídas no estudo.¹⁴ Os dados da Colômbia foram coletados de novembro de 2009 a novembro de 2010, em um total de 51.447 domicílios selecionados e 49.818 mulheres entrevistadas.¹⁵ Os dados do Peru foram coletados de março a dezembro de 2012, sendo selecionados 27.488 domicílios e 23.888 mulheres entrevistadas.¹⁶ A Figura 1 mostra o fluxograma da amostra.

O critério de inclusão para o presente estudo foi a população de crianças de 0 a 5 anos de idade com peso normal ao nascer (igual ou maior a 2.500 gramas). As crianças com baixo peso ao nascer não foram incluídas nas análises, uma vez que poucas entre elas apresentavam GRP e EP. No Brasil, a amostra final foi composta de 2.321 crianças; na Bolívia 7.257; na Colômbia 13.918; e no Peru 8.406. Crianças que apresentavam valores implausíveis do índice peso por idade, avaliadas pelo programa *Who Anthro*¹⁹ (scores $z < -6$ e > 5) e que apresentavam dados incompletos em variáveis de interesse não foram incluídas na análise.

As entrevistas foram realizadas por equipes treinadas e por meio de protocolos padronizados.¹⁷ As medidas antropométricas dos participantes foram obtidas conforme procedimentos internacionalmente padronizados,²⁰ seguindo os protocolos das DHS nos quatro países.¹⁷

O peso ao nascer foi obtido do cartão de nascimento de cada criança e, caso este não estivesse disponível, a partir da informação fornecida pela mãe. Utilizou-se um infantômetro para avaliação do comprimento das crianças abaixo de dois anos e o estadiômetro para medição da altura das crianças com idade igual ou superior a dois anos, ambos aparelhos calibrados com precisão de um milímetro. O peso foi obtido em balança eletrônica calibrada com precisão de

100g. O peso e o comprimento/estatura foram aferidos no momento da entrevista que poderia ocorrer em qualquer momento entre 0 e 5 anos.

Com o objetivo de garantir a comparabilidade dos resultados do presente estudo foram utilizadas para as análises dos dados as variáveis de interesse comuns aos quatro países.

A principal variável de exposição, GRP, foi definida quando a subtração entre o valor do escore z do peso para idade (WAZ) no momento da entrevista e o valor do escore z do WAZ ao nascimento era maior que 0,67.⁷ A variável desfecho foi o EP da criança, considerando o escore z de IMC por idade ($BMIz \geq 2$).²¹

A variável de ajuste foi o tempo de amamentação, considerando as orientações da Organização Mundial da Saúde sobre o tempo mínimo ideal de amamentação exclusiva, de 6 meses.²² Como as bases não esclareciam se o aleitamento materno era exclusivo ou não, a variável foi classificada somente em “tempo de amamentação maior ou igual a 6 meses” e “tempo de amamentação menor que 6 meses”, independentemente de ser exclusiva. A variável idade foi categorizada em cinco faixas etárias para a descrição da amostra: 0 a 12 meses; 13 a 24 meses; 25 a 36 meses; 37 a 48 meses; 49 a 60 meses.

Para análise descritiva foram estimadas as prevalências e intervalos de confiança de 95% do EP, GRP e tempo de amamentação. Além disso, foi realizado o teste qui-quadrado de *Pearson* para testar as diferenças entre as proporções dessas variáveis. A regressão logística multivariada foi realizada para estimar a *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%) da associação entre GRP e EP. Todos os modelos foram ajustados por tempo de amamentação como potencial variável de confusão.

Os dados foram analisados no programa STATA, versão 13.1,²³ por meio da análise incondicional de subpopulações. Ou seja, foram mantidos todos os participantes, mesmo aqueles que cumpriram o critério de exclusão.²⁴ Por se tratar de um plano amostral complexo, a análise incondicional contempla modelos do grupo de participantes excluídos e isto garante a manutenção da estrutura complexa da amostra.²⁴

Os inquéritos foram aprovados pelos Comitês de Ética em Pesquisa dos respectivos países e os participantes foram informados sobre os objetivos da pesquisa, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As bases de dados são de domínio público e o acesso livre pode ser realizado pelos respectivos websites: <<http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/pnds/index.php>> e <<https://dhsprogram.com/data/availabledatasets.cfm>>.

Resultados

As características das crianças e as estimativas de prevalência de amamentação, GRP e EP, com os respectivos intervalos de confiança de 95% para as quatro populações são apresentadas na Tabela 1. As maiores prevalências de GRP e amamentação por tempo menor de 6 meses foram observadas no Brasil (35,59% e 41,73%, respectivamente). As maiores prevalências de EP foram encontradas no Brasil e Bolívia (11,09% e 11,58%, respectivamente).

A Tabela 2 apresenta a distribuição das prevalências das crianças com GRP por faixa etária em cada país. No Brasil não houve diferença estatisticamente significativa entre as faixas etárias ($p=0,274$). Entretanto, os demais países apresentam maior proporção de crianças com GRP entre zero e doze meses de idade, sendo 21,5% na Bolívia ($p<0,001$), 30,2% na Colômbia ($p<0,001$) e 27,05% no Peru ($p<0,001$).

A Figura 2 mostra os valores de OR e IC95% obtidos por meio do modelo de regressão logística realizado para estimar a força de associação entre o GRP em crianças nascidas com peso adequado e EP das crianças de cada país estudado.

Pode-se observar que a chance de as crianças terem EP quando apresentaram GRP, comparadas às que não apresentaram GRP, foi de 6,1 vezes (IC95%= 3,8 - 9,7) no Brasil, 4,4 vezes (IC95%= 3,6 - 5,3) na Bolívia, 6,7 vezes (IC95%= 5,5 - 8,2) na Colômbia, e 12,2 vezes no Peru (IC95%= 9,4 - 15,7), considerada a maior chance. Destaca-se que a associação entre o GRP e o EP foi estatisticamente significativa (valor de $p<0,001$) nos quatro países e todos os modelos foram ajustados pela variável tempo de amamentação (Figura 2).

Os valores de OR e IC95% para estimar a força de associação entre o GRP em crianças nascidas com peso normal e EP das crianças dos respectivos países também foram avaliados e estratificados por faixa etária, além de ajustados pela variável tempo de amamentação (Figura 3). O Peru e Brasil apresentaram as maiores OR na faixa etária de 0 e 1 ano de idade (15,2 e 12,7, respectivamente); Peru e Colômbia entre 1 e 2 anos de idade (16,0 e 9,0, respectivamente), entre 2 e 3 anos (8,4 e 6,1, respectivamente) e entre 3 e 4 anos de idade (8,8 e 11,4 respectivamente); e, por fim, Peru e Brasil entre 4 e 5 anos de idade (13,9 e 9,0, respectivamente).

Discussão

Os resultados deste estudo confirmam a relação entre a presença de GRP com o aumento da chance de desenvolvimento de EP infantil no Brasil, Bolívia, Colômbia e Peru. Além disso,

foi estimada uma prevalência de GRP acima de 15,0% e uma prevalência de EP acima de 5,6% nos quatro países avaliados.

De modo geral, os países da América Latina são países de baixa e média renda, com economia baseada na agricultura. Entretanto, algumas nações apresentam-se industrial e tecnologicamente mais avançadas, como o Brasil.²⁵ Sabe-se que quanto melhor a condição econômica do país menor o tempo de amamentação na população, chegando à prevalência inferior a 20,0% em vários países de alta renda.²⁶

Ao avaliar o Produto Interno Bruto (PIB) per capita, considerando o ano em que as DHS foram desenvolvidas²⁷, não foi possível encontrar a relação entre maior condição econômica e o menor tempo de amamentação para cada país avaliado. Há de se considerar a avaliação de outros indicadores relacionados à desigualdade social, como a cobertura dos serviços de saúde, escolaridade, saneamento e abastecimento de água, bem como políticas de incentivo ao aleitamento materno, e não apenas aqueles relativos à renda.

A associação entre eventos que ocorrem no início da vida, tais como o crescimento pré-natal e pós-natal deficientes, assim como o excesso de adiposidade em curto e longo prazo, e EP em crianças, têm sido descritos na literatura.^{3,7} O GRP tem se mostrado parte de um mecanismo fisiológico protetor em crianças que nasceram com baixo peso, como forma de recuperação do peso adequado, entretanto, sua ocorrência transcende crianças prematuras ou nascidas pequenas para a idade gestacional,³ conforme demonstrado no presente estudo, no qual a ocorrência do GRP se deu em crianças nascidas com peso normal. Nesse sentido, a ocorrência do GRP infantil pode ser explicada, também, por outros fatores de risco, que englobam o período pré-natal, como o ganho de peso gestacional excessivo, bem como aqueles que englobam o período pós-natal, como o consumo de fórmula infantil.²⁸

No presente estudo, realizado apenas com crianças nascidas com peso normal, o GRP indica potenciais efeitos não benéficos na acumulação de gordura corporal ainda na infância. A plausibilidade da associação entre GRP e EP permanece não esclarecida, apesar da existência de vários estudos sobre o assunto.³ A potencial heterogeneidade dos valores de força de associação entre GRP e EP observada nas crianças dos países estudados precisa ser confirmada por meio de estratégias metodológicas mais sofisticadas que descartem explicações alternativas. Além disso, fatores como estágios de transição nutricional, padrões culturais de alimentação infantil e políticas públicas são potenciais razões para explicar essa heterogeneidade das diferenças de associação.

Evidências sugerem que o padrão nutricional pós-natal da criança,³ além de fatores maternos, tais como peso materno e hábito de fumar⁹ podem ter um impacto relevante. É importante salientar que outros estudos confirmam essa associação usando medidas antropométricas de distribuição de tecido adiposo, tais como circunferência da cintura, dobras cutâneas e adiposidade visceral.³

A prevalência de EP na população mundial apresenta-se crescente^{1,2} e, nesse contexto, o GRP durante a infância também se apresenta como um potencial determinante para o sobrepeso ou obesidade futura.^{3,8,9,12} É importante identificar os períodos decisivos para o risco do EP e, com isto, precisar os eventos suscetíveis de intervenção.^{9,29} Neste estudo observou-se que as maiores chances de EP entre as crianças que apresentaram GRP foi maior nos primeiros dois anos de vida, com exceção da Colômbia. Segundo Zheng *et al.*,³ os primeiros dois anos de vida estão fortemente relacionados com a ocorrência de excesso de peso. No entanto, estudo brasileiro verificou que as crianças entre 2 e 5 anos que apresentaram a velocidade acelerada do ganho ponderal foram as com maior risco para o desenvolvimento de excesso de peso.³⁰

Revisões sistemáticas destacam a importância dos primeiros mil dias de vida da criança para a prevenção da obesidade infantil, sendo o alto IMC materno pré-gestacional, alto ganho de peso gestacional materno, exposição pré-natal ao tabaco, alto peso ao nascer e rápido ganho de peso do bebê⁹ alguns dos alvos de intervenção.

O presente estudo ainda reforça a necessidade de explorar os determinantes não modificáveis dos fatores biológicos,⁷ entre eles os fatores genéticos que podem estar envolvidos. Investigações como a do presente estudo, realizado com dados representativos de crianças de países latino-americanos e com resultados consistentes, dão relevância aos resultados em termos de plausibilidade e validade externa das associações mostradas.

O estudo apresentou como limitações todas àquelas intrínsecas ao seu delineamento transversal, que não permite avaliar temporalidade das relações entre a exposição e desfecho. As diferenças nas datas de realização dos inquéritos nas populações estudadas poderiam ser um argumento que fragilizaria os resultados, porém as associações se mostraram muito fortes e na mesma direção. Sem considerar a potencial heterogeneidade dos valores da força de associação entre as populações, assunto a ser mais explorado em estudos com desfechos mais robustos, percebe-se que as associações mostradas não teriam explicações alternativas por conta de vieses de confusão, seleção ou aferição.

A variabilidade das estimativas da *odds ratio*, entre as populações e os grupos de estratificação (idade e país), pode ser explicada em parte pelos diferentes tamanhos amostrais,

verificados pela amplitude dos intervalos de confiança de 95%. Porém, é importante salientar a consistência dessa associação em todos os países e grupos etários. Essas associações se mantiveram significativas mesmo após ajuste pelo tempo de amamentação, que também se comporta como importante variável de confusão.

A partir dos resultados do presente estudo, reforça-se a importância da prevenção do GRP na primeira infância como uma das medidas de redução da ocorrência de EP infantil e futuro. O acompanhamento do crescimento infantil, incluindo peso e comprimento, é realizado na atenção básica utilizando as curvas de crescimento como estratégia de prevenção de riscos à saúde infantil e sugere-se que o acompanhamento da ocorrência do GRP possa ser uma possível medida de controle.

Em conclusão, fica evidenciada a associação entre a ocorrência do GRP em crianças nascidas com peso adequado e o aumento da chance de EP infantil nos quatro países estudados da América Latina, sendo eles Brasil, Bolívia, Colômbia e Peru. Embora os valores de associação sejam variados em cada faixa etária e para cada país, os dados encontrados foram estatisticamente significativos, explicitando e reforçando os achados na literatura da relação entre GRP e EP infantil. Atenção deve ser dada às idades que contemplam a primeira infância, com vistas a buscar um desenvolvimento infantil equilibrado e saudável. Tornam-se, assim, cruciais novos estudos exploratórios sobre os fatores de risco para o GRP, uma vez que estes também se apresentam como fatores de risco para o EP infantil.

Contribuição dos autores

Todos os autores contribuíram para a concepção, interpretação dos dados, redação e revisão crítica do artigo. Temponi HR realizou a análise dos dados estatísticos. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo.

Referências

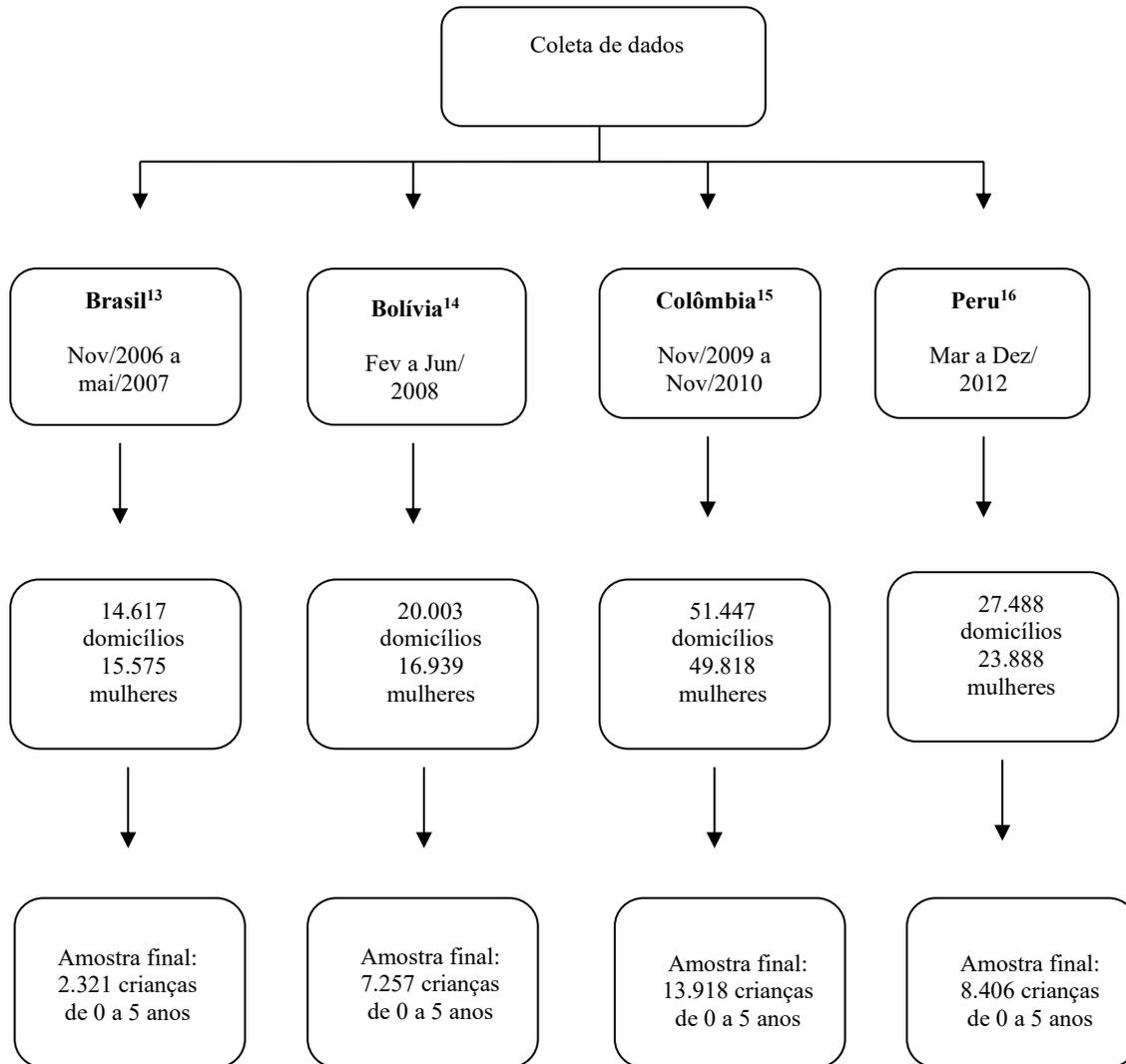
1. FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations), IFAD (International Fund for Agricultural Development), UNICEF (United Nations Children's Fund), WFP (World Food Programme), WHO (World Health Organization). The State of Food Security and Nutrition in the World 2019. Rome; 2019. 239 p.
2. UNICEF/WHO/The World Bank Group joint child malnutrition estimates: levels and trends in child malnutrition: key findings of the 2021 edition.
3. Zheng M, Lamb KE, Grimes C, Laws R, Bolton K, Ong KK, et al. Rapid weight gain during infancy and subsequent adiposity: a systematic review and meta-analysis of evidence: Infant rapid weight gain and later adiposity. *Obes Rev.* 2018; 19 (3): 321-32.
4. Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS. Childhood obesity: Causes and consequences. *J Fam Med Primary Care* 2015; 4 (2): 187.
5. WHO (World Health Organization). Obesity and overweight. Fact Sheets. Details. 2018 [acesso 1 out 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
6. Lourenço ASN, Neri DA, Konstantyner T, Palma D, Oliveira FLC. Fatores associados ao ganho de peso rápido em pré-escolares frequentadores de creches públicas. *Rev Paul Pediatr.* 2018; 36 (3): 292-300.
7. Ong KKL, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ.* 2000; 320 (5) 967-71.
8. Nanri H, Shirasawa T, Ochiai H, Nomoto S, Hoshino H, Kokaze A. Rapid weight gain during infancy and early childhood is related to higher anthropometric measurements in preadolescence: Rapid weight gain and anthropometric measurements. *Child Care Health Dev.* 2017; 43 (3): 435-40.
9. Woo Baidal JA, Locks LM, Cheng ER, Blake-Lamb TL, Perkins ME, Taveras EM. Risk factors for childhood obesity in the first 1,000 days: a systematic review. *Am J Prev Med.* 2016; 50 (6): 761-79.
10. Vasconcelos AMN, Gomes MMF, França E. Transição epidemiológica na América Latina: diferentes realidades. Trabalho apresentado en el V Congreso de la Asociación Latinoamericana de Población, Montevideo, Uruguay. outubro de 2012; 21.

11. Sacco MR, de Castro NP, Euclides VLV, Souza JM, Rondó PHC. Birth weight, rapid weight gain in infancy and markers of overweight and obesity in childhood. *Eur J Clin Nutr.* 2013; 67 (11): 1147-53.
12. Rotevatn TA, Overgaard C, Melendez-Torres GJ, Mortensen RN, Ullits LR, Høstgaard AMB, et al. Infancy weight gain, parental socioeconomic position, and childhood overweight and obesity: a Danish register-based cohort study. *BMC Public Health.* 2019; 19 (1): 1209.
13. Brasil. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2009. 300 p. [acesso 1 dez 2020]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnds_crianca_mulher.pdf
14. Coa R, Ochoa LH. Encuesta Nacional de Demografía y Salud - ENDSA 2008. La Paz, Bolivia: Ministerio de Salud y Deportes; 2009. p. 453.
15. Ojeda G, Ordóñez M, Ochoa LH. Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDS 2010). Bogotá, Colombia: Asociación Probienestar de la Familia Colombiana Profamilia; 2010.
16. Peru. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES). Lima: Instituto Nacional de Estadística e Informática; 2012.
17. ICF. Demographic and Health Survey Interviewer’s Manual. Rockville, Maryland, United States of America; 2017.
18. Felisbino-Mendes MS. Antropometria em mulheres e desfechos reprodutivos [tese de doutorado]. Belo Horizonte: Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); 2013.
19. WHO (World Health Organization). WHO Anthro Survey Analyser. World Health Organization; 2011; 79.
20. WHO (World Health Organization). WHO Expert Committee on Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry (1993: Geneva, Switzerland) & World Health Organization. (1995). Physical status: the use of and interpretation of anthropometry, report of a WHO expert committee. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37003>
21. WHO (World Health Organization). WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age; methods and development. Geneva; 2006. 312 p.

22. WHO (World Health Organization). Guideline: protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services. Geneva; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
23. (STATA) Statacorp, L. College Station. Texas, United States of America; 2013.
24. West BT, Berglund P, Heeringa SG. A closer examination of subpopulation analysis of complex-sample survey data. *Stata J.* 2008; 8(4): 520-31.
25. Moya J. Migration and the historical formation of Latin America in a global perspective. *Sociologias.* 2018; 20: 24-68.
26. Victora CG, Barros AJD, França GVA, Bahl R, Rollins NC, Horton S, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet.* 2016; 387 (10017): 475-90.
27. CIA World Factbook. Historical Data Graphs per Year [Internet]. 2015 [acesso 9 jan 2019]. Disponível em: <https://www.indexmundi.com/g/g.aspx?v=65 &c=bl&l=pt>
28. Yang S, Mei H, Mei H, Yang Y, Li N, Tan Y, et al. Risks of maternal pre pregnancy overweight/obesity, excessive gestational weight gain, and bottle-feeding in infancy rapid weight gain: evidence from a cohort study in China. *Sci. China Life Sci.* 2019; 62, 1580-9.
29. Zhou J, Dang S, Zeng L, Gao W, Wang D, Li Q, et al. Rapid infancy weight gain and 7- to 9-year childhood obesity risk: a prospective cohort study in rural Western China. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (16): e3425.
30. Matos SMA, Jesus SR, Saldiva SRDM, Prado MS, D'Innocenzo S, Assis AMO, Rodrigues LC, Barreto ML, et al. Velocidade de ganho de peso nos primeiros anos de vida e excesso de peso entre 5-11 anos de idade, Salvador, Bahia, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2011; 27 (4): 714-22.

Figura 1

Fluxograma de amostra.



Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS) no Brasil entre novembro de 2006 a maio de 2007¹³; *Encuesta Nacional de Demografía y Salud* da Bolívia (ENDSA) entre fevereiro a junho de 2008,¹⁴ Colômbia (ENDS) entre novembro de 2009 a novembro de 2010¹⁵ e Peru (ENDES) entre março a dezembro de 2012.¹⁶

Tabela 1

Prevalência de tempo de amamentação, ganho rápido de peso e excesso de peso para idade no Brasil, Bolívia, Colômbia e Peru.												
Característica das crianças	Brasil ¹³			Bolívia ¹⁴			Colômbia ¹⁵			Peru ¹⁶		
	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%
Tempo de amamentação (menos de 6 meses)	969	41,73	(38,56 - 44,97)	1.065	14,67	(13,60 - 15,81)	3.436	24,69	(23,69 – 25,71)	1.084	12,90	(11,95 - 13,92)
Ganho rápido de peso (> 0,67)	826	35,59	(31,57- 39,82)	1.091	15,03	(16,55 - 19,52)	2.873	20,64	(21,05 – 23,15)	1.776	21,13	(23,03 – 25,01)
Excesso de peso para idade (BMI $z \geq 2$)	257	11,09	(9,02 - 13,57)	840	11,58	(10,61 - 12,62)	789	5,67	(5,17 - 6,23)	720	8,56	(7,64 - 9,58)
População amostral*	2.321			7.257			13.918			8.406		

* Plano amostral complexo. Corresponde ao total de binômios mãe-filho considerado para análise no *survey*, mas sem os pesos pós estratificação.

Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS) no Brasil entre novembro de 2006 a maio de 2007¹³; *Encuesta Nacional de Demografía y Salud* da Bolívia (ENDSA) entre fevereiro a junho de 2008¹⁴, Colômbia (ENDS) entre novembro de 2009 a novembro de 2010¹⁵ e Peru (ENDES) entre março a dezembro de 2012.¹⁶

Tabela 2

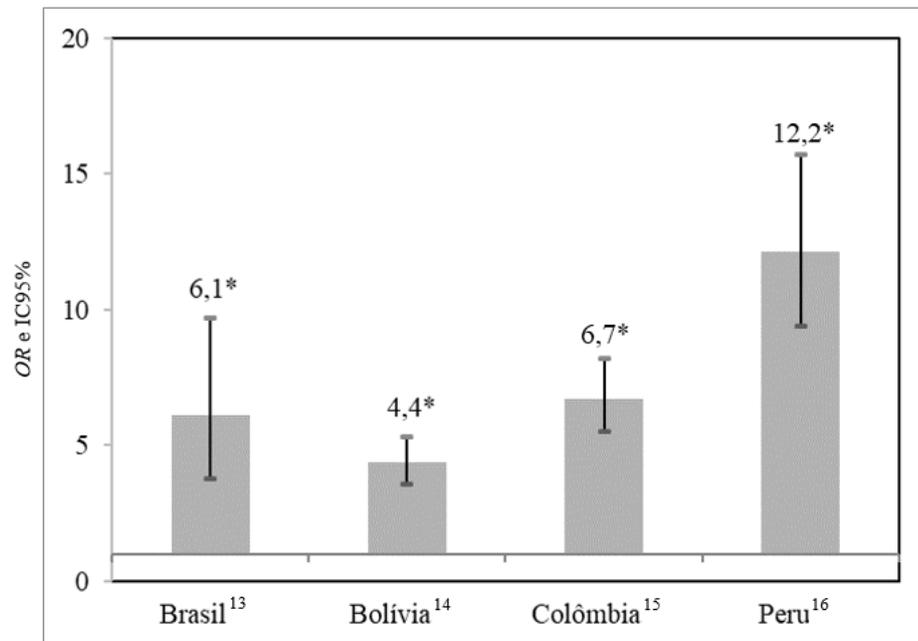
Proporção de crianças com ganho rápido de peso de acordo com cada faixa etária no Brasil, Bolívia, Colômbia e Peru.								
Faixa etária	% de crianças com ganho rápido de peso							
	n**	Brasil ¹³	n**	Bolívia ¹⁴	n**	Colômbia ¹⁵	n**	Peru ¹⁶
População amostral*	2.321		7.257		13.918		8.406	
0 - 12 meses	387	33,5	1.576	21,5	2.811	30,2	1.733	27,0
13 - 24 meses	492	33,5	1.563	15,3	2.799	21,2	1.679	20,8
25 - 36 meses	460	39,4	1.434	14,3	2.823	17,6	1.764	19,4
37 - 48 meses	489	40,5	1.444	11,1	2.848	16,7	1.739	20,8
49 - 60 meses	493	30,8	1.240	11,8	2.637	17,7	1.491	17,1
<i>p</i> ***		0,274		<0,001		<0,001		<0,001

* Plano amostral complexo. Corresponde ao total de binômios mãe-filho considerado para análise no *survey*, mas sem os pesos pós estratificação; ** N total equivalente a categoria de faixa etária sem os pesos pós estratificação; *** Qui-quadrado de *Pearson*.

Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS) no Brasil entre novembro de 2006 a maio de 2007¹³; *Encuesta Nacional de Demografía y Salud* da Bolívia (ENDSA) entre fevereiro a junho de 2008,¹⁴ Colômbia (ENDS) entre novembro de 2009 a novembro de 2010¹⁵ e Peru (ENDES) entre março a dezembro de 2012.¹⁶

Figura 2

Odds Ratio e Intervalo de Confiança de 95% para excesso de peso em crianças de 0 a 5 anos, segundo ganho rápido de peso, ajustados por tempo de amamentação no Brasil, Bolívia, Colômbia e Peru.

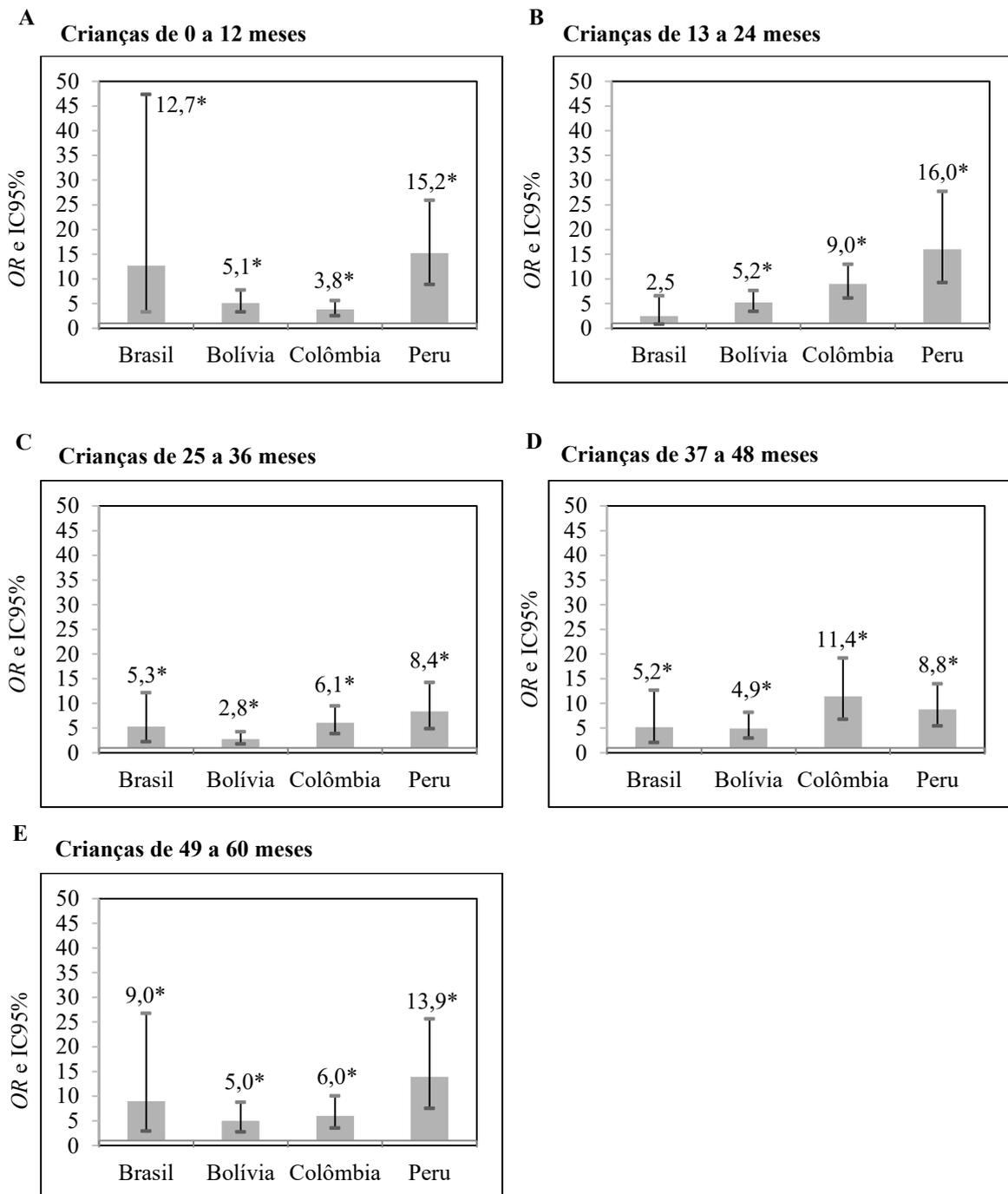


Teste de Wald; * $p < 0,001$.

Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS) no Brasil entre novembro de 2006 a maio de 2007¹³; *Encuesta Nacional de Demografía y Salud* da Bolívia (ENDSA) entre fevereiro a junho de 2008,¹⁴ Colômbia (ENDS) entre novembro de 2009 a novembro de 2010¹⁵ e Peru (ENDES) entre março a dezembro de 2012.¹⁶

Figura 3

Odds Ratio e Intervalo de Confiança de 95% para excesso de peso em crianças de 0 a 5 anos, segundo ganho rápido de peso, ajustados por tempo de amamentação e estratificado por faixa etária no Brasil, Bolívia, Colômbia e Peru.



Teste de Wald por faixa etária; * $p < 0,001$.

A) *OR* e IC95% para excesso de peso em crianças de 0 a 12 meses e ganho rápido de peso (GRP), ajustados por tempo de amamentação; B) *OR* e IC95% para excesso de peso em crianças de 13 a 24 meses e GRP, ajustados por tempo de amamentação; C) *OR* e IC95% para excesso de peso em crianças de 25 a 36 meses e GRP, ajustados por tempo de amamentação; D) *OR* e IC95% para excesso de peso em crianças de 37 a 48 meses e GRP, ajustados por tempo de amamentação; E) *OR* e IC95% para excesso de peso em crianças de 49 a 60 meses e GRP, ajustados por tempo de amamentação.

Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS) no Brasil entre novembro de 2006 a maio de 2007¹³; *Encuesta Nacional de Demografía y Salud* da Bolívia (ENDSA) entre fevereiro a junho de 2008,¹⁴ Colômbia (ENDS) entre novembro de 2009 a novembro de 2010¹⁵ e Peru (ENDES) entre março a dezembro de 2012.¹⁶

5.2 Manuscrito 2

Os polimorfismos rs9939609 do gene *FTO*, rs17782313 do gene *MC4R* e rs662799 do gene *APOA5* não foram associados ao ganho rápido de peso em uma coorte de crianças nos primeiros seis meses de vida

Resumo

Objetivo: testar a associação entre polimorfismos rs9939609 do gene *FTO*, rs17782313 do gene *MC4R* e rs662799 do gene *APOA5* e o ganho rápido de peso em uma coorte de crianças até os seis meses de idade acompanhadas em programa de atenção primária

Métodos: Estudo de coorte com crianças atendidas pelo PROLAC no município de Viçosa, Minas Gerais (Brasil) composto por 267 crianças avaliadas do nascimento até a idade máxima de seis meses. Informações dos dados individuais e sociodemográficos foram obtidos pelo prontuário de acompanhamento. O material biológico foi coletado por *swab* bucal para genotipagem dos polimorfismos rs9939609 do gene *FTO*, rs17782313 do gene *MC4R*, e rs662799 do gene *APOA5*. O ganho rápido de peso foi diagnosticado quando a diferença de escore-z de peso por idade entre duas avaliações da criança era $>+0,67$. Na análise exploratória das curvas da taxa de incidência acumulada de GRP utilizou-se o estimador de *Kaplan-Meier (failure)*, bem como o teste *Log-Rank* para realizar as comparações entre os grupos de interesse. Para estimar a razão de riscos utilizou-se o modelo semi-paramétrico de Cox e para verificar a qualidade do ajuste do modelo proposto foram utilizados os resíduos generalizados de Cox-Snell.

Resultados: A incidência acumulada de ganho rápido de peso entre o nascimento e os seis meses de vida foi 31,84% entre o nascimento e os seis meses de vida e a taxa de incidência foi estimada em 2,31 casos/1000 pessoas-dia. Na análise univariada da regressão de Cox somente o peso ao nascer apresentou associação estatisticamente significativa, sendo que as crianças que nasceram com o peso inadequado ou baixo peso (<3000 g) tinham 1,88 vezes o risco de terem ganho rápido de peso entre o nascimento e os seis meses de vida. Na análise multivariada, apresentaram risco estatisticamente significativo de ganho rápido de peso nos primeiros seis meses de vida as crianças que nasceram com peso <3000 g (HR: 2,22; IC 95% 1,38 – 3,56; p-valor= 0,01) e as crianças cujas mães tiveram sobrepeso ou obesidade pré gestacional (HR: 1,81; IC 95% 1,05 – 3,12; p-valor= 0,030). Nenhum dos polimorfismos foi associado ao ganho rápido de peso.

Conclusões: Condições de ganho de peso excessivo da mãe durante a gestação e crianças com peso ao nascer inadequado se associaram significativamente ao risco de ganho rápido de peso em crianças até 6 meses de idade e não foram mostradas evidências de associação dos polimorfismos genéticos com o ganho rápido de peso, pelo menos na fase inicial da infância. Estratégias de controle pré-natal podem ser importantes para evitar ganho de peso rápido das crianças durante os primeiros seis meses.

Palavras-chave: Peso ao Nascer; Lactente; Ganho de Peso; Polimorfismos; Fatores de Risco.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas o acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil por meio das curvas de crescimento infantil, realizado na atenção primária, é de fundamental importância para a saúde das crianças (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006; Ministério da Saúde, 2020). A avaliação da ocorrência do ganho rápido de peso (GRP) com base nessas curvas, principalmente nos primeiros anos de vida, tem se tornado alvo de vários estudos. O diagnóstico do GRP é realizado quando a diferença (subtração) dos escores-z de peso para idade entre duas avaliações da criança atinge um valor de acima de +0,67 (ONG et al., 2000), podendo ser usualmente diagnosticado desde o nascimento até 2 anos de idade.

Estudos relatam resultados consistentes sobre a ocorrência do GRP na infância e seu impacto negativo na vida futura. O impacto ocorre ainda na infância que se expressa em maiores valores de índice de massa corporal (IMC), percentual de gordura corporal, massa adiposa total e circunferência da cintura na vida futura (ONG et al., 2000). Esses são reconhecidos marcadores de risco metabólicos para doenças crônicas não transmissíveis a longo prazo, bem como preditivas para o aumento do risco de obesidade (ONG et al., 2000; SINGHAL, 2017; ZHENG et al., 2018). Recente revisão confirma esses achados, indicando que GRP infantil aumenta as chances de sobrepeso e obesidade desde a infância até a vida adulta, principalmente quando ocorrido entre o nascimento até um ano de idade (ZHENG et al., 2018).

Em 2020, 38,9 milhões de crianças menores de cinco anos estavam com sobrepeso ou obesidade no mundo (UNICEF, 2021). Os impactos da obesidade na infância e adolescência estão atrelados a marcadores precoces de risco de doenças cardiovasculares, endócrinas, psicológicas, entre outros impactos (LEE, YOON, 2018), podendo, assim, o GRP estar atrelado também a esses desfechos.

Os principais fatores de risco para o GRP infantil têm sido descritos por diversos autores e incluem os preditores maternos, gestacionais, infantis e contextuais (MIHRSHAHI et al.,

2011; GONÇALVES et al., 2014; SUBHAN et al., 2017; LOURENÇO et al., 2018; YANG et al., 2019; PESCH et al., 2019; LINDHOLM et al., 2020; FELDER et al., 2020).

Um dos estudos brasileiros mostraram que o tempo reduzido de aleitamento materno e o baixo nível socioeconômico foram os principais fatores de risco para o GRP (LOURENÇO et al., 2018). De outro lado, com relação a seus efeitos, foi mostrado que o GRP foi associado ao aumento de deposição de gordura corporal e valores médios mais altos de IMC e circunferência da cintura na idade escolar (GONÇALVES et al., 2014), associação positiva da ocorrência do GRP entre dois e quatro anos de idade e níveis séricos aumentados de peptídeo C na idade entre 22 e 23 anos, relacionado ao metabolismo da glicose-insulina (ANDRADE et al., 2017), a relação com o sobrepeso e adiposidade na idade pré escolar (JARDIM-BOTELHO et al., 2014) e a associação com sobrepeso e obesidade na adolescência quando ocorrido o GRP entre o nascimento aos 20 meses de idade, porém avaliado pelas curvas do *National Center for Health Statistics of the USA* (NCHS) (MONTEIRO; VICTORA; MONTEIRO, 2003).

O período desde a gestação até os dois anos de idade é conhecido como os primeiros mil dias de vida da criança e é proposto como uma janela de oportunidades, no qual o ambiente e os acontecimentos aos quais a criança é exposta podem afetar e impactar sua saúde e desenvolvimento na vida futura (AGOSTI et al., 2017; CUNHA; LEITE; ALMEIDA, 2015). Um dos estudos mais antigos de uma coorte prospectiva sobre o GRP iniciou a apresentação dos seus potenciais fatores de risco, como pais mais altos, mães que apresentavam baixo peso no nascimento da criança, gestação primípara e tendência de fumo durante a gestação; bem como as consequências relacionadas após o seu acometimento, como maiores percentuais de gordura corporal e IMC (ONG et al., 2000), o que gerou diversas hipóteses para o estudo de fatores de risco para o GRP no contexto envolvido durante a infância, sendo mais uma ferramenta útil para formulações de propostas de prevenção do GRP e de suas consequências (YANG et al., 2019).

Os aspectos genéticos, tais como os polimorfismos, ainda não foram explorados como fatores de risco em estudos brasileiros. Os polimorfismos rs9939609 do gene *FTO* (*Fat Mass and Obesity Associated*), rs17782313 do gene *MC4R* (*Melanocortin 4 receptor*) e rs662799 do gene *APOA5* (*Apolipoprotein A5*) podem ser explorados como tal, uma vez que, além de terem impacto na vida adulta, os mesmos podem ter sua ação precoce na infância, predispondo ao aumento do IMC, de medidas corporais (SILVA et al, 2018; LIMA, GLANER, TAYLOR, 2010; REUTER et al., 2018; LAZOPOULOU et al, 2015; WU; LYE; BRIOLLAIS, 2017; YU et al, 2020; TANG et al, 2017) e, até mesmo, alterando fatores lipídicos (LIMA, GLANER,

TAYLOR, 2010; WU; LYE; BRIOLLAIS, 2017; SUÁREZ-SANCHEZ et al., 2017; HORVATOVICH et al., 2011), tornando-se também marcadores de obesidade.

Hipóteses sobre o papel da genética, como os polimorfismos, associados a seu potenciais desfechos do GRP nessa complexa rede de causalidade até o momento para nosso conhecimento não foram descritos na literatura. Segundo Pesch e colaboradores (2019), a importância sobre o conhecimento dos fatores de risco para o GRP até os seis meses de idade é direcionar medidas intervencionistas e preventivas (PESCH et al., 2019).

Tendo em vista os possíveis impactos na saúde infantil e futura em decorrência do GRP, é importante conhecer e avaliar detalhadamente a sua etiologia. Sendo assim, este trabalho tem como objetivo testar a associação entre polimorfismos rs9939609 do gene *FTO*, rs17782313 do gene *MC4R* e rs662799 do gene *APOA5* e o GRP em uma coorte de crianças até os seis meses de idade acompanhadas em programa de atenção primária.

MÉTODOS

Delineamento do estudo e amostra

O presente estudo caracteriza-se com o delineamento de coorte de crianças nascidas e recrutadas no hospital maternidade do município de Viçosa, Minas Gerais. As crianças contempladas no presente estudo participaram do acompanhamento nutricional realizado no Programa de Apoio à Lactação (PROLAC) nos primeiros seis meses de vida.

O PROLAC é um Programa de Extensão da Universidade Federal de Viçosa (UFV), e em parceria com a maternidade e com o Banco de Leite Humano local promove orientações às mães que estão no puerpério, cujo objetivo é promover o aleitamento materno e o atendimento nutricional às mães e crianças até completar o primeiro ano de vida (Vieira et al., 2015).

O recrutamento das crianças participantes do presente estudo foi dividido em três etapas. *Etapa 1:* Foram selecionadas 669 crianças e acompanhadas desde o nascimento até seis meses de vida. Os dados foram coletados entre agosto de 2003 a novembro de 2007 e de dezembro de 2007 a janeiro de 2011. *Etapa 2:* Essas mesmas crianças foram reavaliadas entre 4 e 7 anos de idade, obtendo-se no período de novembro de 2010 a dezembro de 2011 e janeiro de 2015 a março de 2016, totalizando a amostra final de 403 crianças (dados não utilizados no presente estudo). *Etapa 3:* Entre o período de agosto a dezembro de 2018, foi realizada uma busca ativa das 403 crianças, para coleta do *swab* bucal para genotipagem, chegando na amostra final de

267 crianças. As crianças selecionadas e incluídas no presente estudo tinham dados entre o nascimento aos seis meses de vida e a genotipagem dos polimorfismos (*Figura 1*).

Variáveis

Foram obtidos os dados da criança (sexo, peso e comprimento ao nascer, idade gestacional ao nascer, tipo de parto, peso e comprimento em pelo menos uma consulta até a idade de seis meses), da mãe (idade, número de gestações, fumo na gestação, uso de álcool na gestação, realização do pré-natal, estado civil, trabalho fora do lar, escolaridade materna, IMC pré gestacional, ganho de peso gestacional), do pai (escolaridade) e renda familiar.

Foi utilizada balança pediátrica com capacidade de 25 kg e sensibilidade de cinco gramas para aferição do peso e antropômetro infantil com extensão de um metro, dividido em centímetros e subdivido em milímetros para aferição do comprimento (VIEIRA et al., 2015).

O escore-z de peso para idade (P/I) foi calculado pelo programa WHO *Anthro* (versão 3.2.2, 2011), de acordo com a data de nascimento da criança, sexo e idade no momento da avaliação. O ganho rápido de peso infantil foi avaliado e diagnosticado se a diferença (subtração) dos escores-z de peso para idade entre duas consultas consecutivas era $> +0,67$ (ONG et al., 2000), até a criança completar 6 meses de idade. O cálculo do ganho rápido de peso foi realizado para todas as consultas consecutivas que a criança realizasse, sempre considerando o escore-z da consulta anterior. Sendo assim, o cálculo do ganho rápido de peso poderia ser feito quando a criança foi avaliada aos 2 meses e aos 5 meses de idade, por exemplo, considerando que essas consultas fossem consecutivas. Como as crianças eram avaliadas continuamente e o ganho rápido de peso poderia acontecer mais de uma vez, foi considerada somente a primeira vez que o ganho rápido de peso ocorreu.

Coleta do material biológico, extração de DNA e Genotipagem

Para a coleta do material biológico, as crianças foram previamente orientadas a bochechar 100 ml de água, para lavagem da cavidade oral. Foi realizada em duplicata a raspagem na face interna das bochechas com escova citológica esterilizada em movimentos circulares, com aproximadamente 30 voltas em cada lado. As escovas foram armazenadas em micro tubos plásticos rosqueáveis de 2,0 mL contendo etanol absoluto. As amostras foram armazenadas em geladeira entre 4 a 6 °C até sua extração.

Para a extração de DNA utilizou-se o protocolo operacional de extração de DNA por *Salting out* (MILLER; DYKES; POLESKY, 1988). Após as extrações as amostras de DNA

foram quantificadas no *nanodrop* para avaliar suas devidas concentrações e armazenados em freezer a -20°C até o momento da genotipagem.

Para a identificação dos polimorfismos rs9939609 do gene *FTO*, rs17782313 do gene *MC4R* e rs662799 do gene *APOA5* foi realizada a genotipagem usando o ensaio *TaqMan*, com duas sondas diferencialmente marcadas com fluorescências que permitem a detecção de ambos os alelos em uma única reação (*Applied Biosystems Inc. (ABI), Foster City, CA, USA*) (DURSO et al., 2014).

Os *primers* de Reação em Cadeia Polimerase (PCR) e as sondas *TaqMan* foram anteriormente desenvolvidas pela ABI (número do catálogo: loco *FTO* é C_30090620_10, loco *MC4R* é C_32667060_10 e loco *APOA5* é C_2310403_10). Os ensaios foram realizados em *ABI 7900 HT Fast PCR Real Time System (ABI)*, e as avaliações genotípicas foram realizadas usando *TaqMan Genotyper SoftwareTM* em formato de 384 poços de acordo com as instruções do fabricante.

Para algumas crianças as genotipagens das amostras coletadas não geraram resultados, chamados de “resultados não determinados”, não indicando os alelos dos polimorfismos analisados.

Análise estatística

Os dados de variáveis categóricas foram descritos por meio de frequências absolutas e relativas (%) e intervalo interquartilico.

Para verificar a associação entre variáveis explicativas e o GRP foi realizado o teste qui-quadrado de independência (sem correção). O nível de significância utilizado em todos os testes foi $\alpha < 0,05$.

O equilíbrio de *Hardy-Weinberg* foi avaliado pelo teste do qui-quadrado para verificar o equilíbrio das frequências genotípicas dos polimorfismos rs9939609 do gene *FTO*, rs17782313 do gene *MC4R* e do rs662799 do gene *APOA5* na população estudada pelo programa *Genepop on the web, Genepop version 4.7.5*, por meio do *website*: http://genepop.curtin.edu.au/genepop_op1.html. Comparando os valores observados e esperados constata-se equilíbrio quando o valor p tem seu nível de significância $>0,05$.

Utilizou-se a técnica de análise de sobrevivência para estimar a taxa de incidência acumulada de GRP. Sendo assim, considerou-se como desfecho (falha) o GRP e considerou-se como o tempo até o desfecho o período entre o nascimento até seis meses de idade. A censura foi considerada quando a criança não apresentou o desfecho de GRP.

Na análise exploratória das curvas da taxa de incidência acumulada de GRP utilizou-se o estimador de *Kaplan-Meier (failure)*, bem como o teste *Log-Rank* para realizar as comparações entre os grupos de interesse.

Para estimar a razão de riscos (*Hazard-Ratio / HR*) utilizou-se o modelo semi-paramétrico de Cox (Cox, 1972) para dados univariados e multivariados. Nesta técnica um $HR > 1$ representa risco aumentado de ocorrência da falha e um $HR < 1$ representa risco reduzido de ocorrência da falha. Para verificar a qualidade do ajuste do modelo proposto foram utilizados os resíduos generalizados de Cox-Snell. Nessa metodologia a distribuição dos pontos em um gráfico de dispersão dos resíduos estimados contra os resíduos esperados deve seguir sobreposta a linha diagonal de 45 graus.

O modelo multivariado seguiu uma abordagem *Forward-driven*, ou seja, método de seleções de variáveis considerando o seu potencial ajuste na associação com falha, o GRP. Foram considerados três critérios potenciais para ajuste: tamanho do efeito $>25\%$ para o parâmetro HR (em módulo), ou seja, aumento ou redução do risco, p-valor $<0,20$ e menores intervalos de confiança.

Como critério de avaliação da qualidade de ajuste do modelo foi utilizada a medida de verossimilhança parcial (*Log likelihood*), desta forma o modelo que apresentou menor valor do *Log likelihood* foi o modelo com melhor ajuste multivariado. Variáveis com p-valor $<0,05$ e um intervalo de confiança de 95% foram consideradas significativas.

As análises foram conduzidas com o uso do software Stata® versão 13.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Aspectos éticos

A pesquisa de coorte mencionada foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Of. Ref. N° 0119/2010, Of. Ref. N° 094/2011 e Of. Ref. N° 892476/2014) CAAE: 37866814.3.0000.5153 e foi submetida e aprovada uma Emenda ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa para inclusão da coleta de *swab* bucal, extrações de DNA e genotipagens dos polimorfismos estudados (N° 2.310.566).

Resultados

A amostra final foi de 267 crianças e as variáveis infantis, incluindo as genéticas, dos pais e socioeconômicas, estão descritas na **Tabela 1**. As proporções genotípicas estão em

equilíbrio de *Hardy-Weinberg* para todos os polimorfismos estudados ($p > 0,05$). A curva de *Kaplan-Meier (failure)* da incidência acumulada de ganho rápido de peso infantil nos primeiros seis meses de vida da criança é apresentada na **Figura 2**, sendo que a incidência acumulada de GRP foi 31,84% neste período completo. A taxa de incidência de GRP foi estimada em 2,31 casos/1000 pessoas-dia (IC95% 1,87 – 2,86).

Na análise univariada é apresentada na **Tabela 2**, somente o peso ao nascer inadequado ou baixo peso ao nascer, ou seja < 3000 g, apresentou associação estatisticamente significativa com o ganho rápido de peso e também se apresentou significativa segundo o teste *Log-Rank*. As crianças que nasceram com o peso inadequado ou baixo peso (< 3000 g) tinham um risco de serem diagnosticadas com GRP entre o nascimento e 6 meses de vida 88% maior do que esse risco entre as crianças com peso adequado (≥ 3000 g) ao nascer.

Dentre as variáveis independentes selecionadas para fazer parte do modelo multivariado, foram excluídas as que não apresentavam equilíbrio entre as categorias de presença ou ausência de ganho rápido de peso na amostra, ou seja, não havia nenhuma casela zerada ou com pequeno número de amostra por casela (**Tabela 3**).

Sendo assim, foram excluídas as variáveis de idade gestacional ao nascer, fumo na gestação e realização pré-natal. Apresentaram maior risco de ganho rápido de peso nos primeiros seis meses de vida as crianças que nasceram com peso < 3000 g (HR: 2,22; IC 95% 1,38 – 3,56; p -valor= 0,01) e filhos de mulheres que apresentaram sobrepeso ou obesidade pré gestacional (HR: 1,81; IC 95% 1,05 – 3,12; p -valor= 0,030), sendo esses valores ajustados pelas variáveis sexo, polimorfismo SNP rs9939609 do gene *FTO* e escolaridade paterna. Logo, entre os polimorfismos avaliados, o único polimorfismo mantido como ajuste na análise multivariada foi o SNP rs9939609 do gene *FTO*. Na **figura 3** estão apresentadas as curvas de *Kaplan-Meier (failure)* incidência acumulada do ganho rápido de peso segundo as variáveis de peso ao nascer, IMC pré gestacional e polimorfismos. A medida de resíduos generalizados de Cox-Snell do modelo é apresentada na **figura 4**, comparando os dados observados e preditos, e indica que os dados se apresentam ajustados ao modelo.

DISCUSSÃO

Nesta coorte foi evidenciado que crianças que nasceram com peso inadequado ou baixo peso e crianças cujas mães apresentaram sobrepeso ou obesidade pré-gestacional tinham maior risco de GRP nos primeiros seis meses de vida. A análise de sobrevivência mostra o aumento do risco instantâneo de GRP desde o nascimento nesses grupos indicados.

A taxa de incidência de GRP foi estimada em 2,31 casos/1000 pessoas-dia (IC95% 1,87 – 2,86) e revelamos que a incidência acumulada de GRP foi 31,84% das crianças da coorte em seis meses de acompanhamento. Estudos brasileiros apontaram ocorrências aproximadas, variando entre 41,9% em crianças até 6 meses de idade (GONÇALVES et al., 2014), 34,5% em crianças até 2 anos de idade (ANDRADE et al., 2017) e 36,8% em crianças entre 24 e 35 meses de idade (LOURENÇO et al., 2018). Recente revisão sistemática e metanálise demonstrou variações amplas na ocorrência de GRP em diversas localidades do mundo, entre 12,3% e 54,2% (ZHENG et al., 2018).

As crianças que nasceram com peso inadequado ou baixo peso, ou seja <3000g, tinham maior risco de GRP. A ocorrência do GRP era apresentada pela literatura em bebês nascidos com baixo peso, sendo este um mecanismo natural compensatório após um período gestacional provavelmente restritivo (ONG et al., 2000; NORRIS et al., 2020). Nosso estudo reforça esses achados e outros autores, além de confirmarem essa relação, explanam que a ocorrência do GRP parece acontecer de forma independente do peso ao nascer (GONÇALVES et al., 2014; LOURENÇO et al., 2018; MIHRSHAHI et al., 2011).

As crianças cujas mães apresentavam excesso de peso pré gestacional tiveram maior risco de GRP. Identificamos essa relação em um estudo semelhante, porém realizado em uma população chinesa, o qual crianças com mães com sobrepeso ou obesidade pré gestacional tinham risco de 1,15 (1,07–1,23) e 1,20 (1,11–1,30) de GRP entre 1 e 3 meses e 3 e 6 meses, respectivamente (YANG et al., 2019) e os autores justificaram com base na literatura sobre a possível relação com a teoria da programação fetal, bem como relacionado a respostas a estímulos ambientais com modificações epigenéticas. O estado nutricional materno parece, então, influenciar diretamente o estado de saúde do bebê. Adicionalmente, Subhan e colaboradores (2017) demonstraram que bebês que apresentaram GRP entre o nascimento e os 3 meses de vida tiveram 2 vezes mais chances de nascerem de mães que tiveram ganho de peso excessivo durante a gestação (SUBHAN et al., 2017), apesar de não termos encontrado esse resultado no presente estudo.

Diferentes resultados sobre a influência materna no GRP são encontrados em diferentes populações, e todos destacam a importância da preparação para uma gestação, bem como do acompanhamento pré-natal. Estudos revelam associados ao acometimento do GRP infantil alguns fatores como: a exposição a eventos de vida estressantes durante a gestação (FELDER et al., 2020), histórico de tabagismo materno (PESCH et al., 2019) e ganho excessivo de peso gestacional (SUBHAN et al., 2017; YANG et al., 2019). Porém, crianças cujas mães que

apresentaram ganho de peso gestacional insuficiente tiveram menor risco de GRP (YANG et al., 2019), indicando que não somente esse fator pode influenciar em restrição de crescimento intrauterino ou baixo peso ao nascer, por exemplo.

Os polimorfismos rs9939609 do gene *FTO*, rs17782313 do gene *MC4R* e rs662799 do gene *APOA5* não apresentaram associação com o GRP, porém o rs9939609 do gene *FTO* foi mantido na análise multivariada como variável de ajuste. Não foram encontrados estudos que avaliassem até o momento os polimorfismos rs9939609 do gene *FTO*, rs17782313 do gene *MC4R* e rs662799 do gene *APOA5* como preditores do GRP infantil. Porém, foi testada essa possível relação, uma vez que tanto a presença destes polimorfismos, quanto a ocorrência do GRP infantil se associam a desfechos nutricionais, como por exemplo o excesso de peso.

Os estudos encontrados mostram que a presença do rs9939609 do gene *FTO* em crianças é apresentada na literatura por sua associação com consumo excessivo de calorias (LIMA; GLANER; TAYLOR, 2010), aumento nos índices antropométricos, como a circunferência da cintura (LAZOPOULOU et al., 2015; TODENDI et al., 2020), o índice cintura por estatura e a relação cintura por quadril (LAZOPOULOU et al., 2015), excesso de peso (TODENDI et al., 2020; LIMA; GLANER; TAYLOR, 2010; SILVA et al., 2018; LAZOPOULOU et al., 2015; REUTER et al., 2018), aumento de gordura corporal (LIMA; GLANER; TAYLOR, 2010; SILVA et al., 2018; LAZOPOULOU et al., 2015; REUTER et al., 2018) e triglicérides (TODENDI et al., 2020). A presença do rs17782313 próximo ao *MC4R* em crianças apresenta-se associada ao desenvolvimento de obesidade (TANG et al., 2017; YU et al., 2020). Poucos estudos são encontrados sobre o rs662799 do gene *APOA5* na população pediátrica e trazem a sua associação com o aumento de triglicérides (HORVATOVICH et al., 2011) e pode ser considerado um fator de risco independente para predisposição à obesidade pediátrica (HORVATOVICH et al., 2011).

Alguns autores exploraram relações próximas para se propor essa hipótese entre polimorfismos e GRP, concluindo sobre o impacto genético na saúde ainda na infância, diretamente relacionado a presença do polimorfismo (WU; LYE; BRIOLLAIS, 2017) ao IMC infantil (WARRINGTON et al., 2013) e adiposidade corporal (WU; LYE; BRIOLLAIS, 2017).

Sendo assim, os polimorfismos genéticos foram contemplados neste estudo uma vez que a genética herdada adaptada aos fatores ambientais nos primeiros mil dias de vida da criança (AGOSTI et al., 2017) é determinante para a saúde do indivíduo. Além disso, da mesma forma que o GRP está relacionado ao excesso de peso e alterações de medidas corporais futuras, os polimorfismos estudados também podem ter essa relação, surgindo a hipótese que os

polimorfismos poderiam levar à ocorrência de GRP e, juntos, conseqüentemente, mediar os desfechos de excesso de peso, alterações de medidas de composição corporal e demais desfechos associados, como alterações lipídicas.

A ocorrência do GRP em bebês nascidos com baixo peso é vista como um mecanismo natural compensatório após eventos de restritivos de ampla natureza que possam ter ocorrido durante o período gestacional (ONG et al., 2000; NORRIS et al., 2020). Diversos estudos mostram que esse evento pode ser considerado como danoso para a saúde futura, principalmente cardiometabólica (NORRIS et al., 2020; ZHENG et al., 2018). Assim, o GRP infantil ganhou destaque na literatura por apresentar impacto direto na saúde a curto, médio e longo prazo. Revisões sistemáticas sustentam a observação constante da associação positiva significativa entre o GRP infantil e o aumento do risco de obesidade e/ou adiposidade na infância e na vida adulta (ONG; LOOS; 2006; WENG et al., 2012; Zheng et al., 2018), assim como é evidenciado em estudos brasileiros (GONÇALVES et al., 2014; JARDIM-BOTELHO et al., 2014; LOURENÇO et al. 2018). Recente estudo reforça a relação entre GRP e excesso de peso e/ou adiposidade (NORRIS et al., 2020) e apresenta o aumento da pressão arterial como desfecho após a sua ocorrência (NORRIS et al., 2020).

Além do peso ao nascer e o IMC pré gestacional terem sido encontrados neste estudo como fatores de risco para o GRP no presente estudo, outros fatores de risco também são apontados. Adicionalmente na literatura foram encontradas como potenciais fatores de risco para o ganho rápido de peso as menores idades gestacionais ao nascer (PESCH et al., 2019; Lourenço et al., 2018), ser primogênito (PESCH et al., 2019), o consumo de fórmula infantil (MIHRSHAHI et al., 2011; YANG et al., 2019), refeições noturnas contendo leite artificial (LINDHOLM et al., 2020), uso da via de alimentação por mamadeira (LINDHOLM et al., 2020), alimentação infantil com horário determinado (MIHRSHAHI et al., 2011) e crianças de classes sociais mais baixas (LOURENÇO et al., 2018). É importante ressaltar que estudo recente com crianças da Suécia mostrou crianças amamentadas durante os primeiros seis meses de vida foi negativamente associado com GRP (LINDHOLM et al., 2020) e um estudo brasileiro que avaliou crianças com idades entre 24 e 35 meses notou associação entre o maior tempo total do aleitamento materno e menor risco de GRP (LOURENÇO et al., 2018).

Existem algumas limitações que devem ser consideradas no presente estudo. Por ser um estudo de coorte, houve perdas ao longo do acompanhamento, porém não comprometeu alguns

achados, uma vez que encontramos dados significativos já apresentados em outros estudos. Todavia, nosso estudo traz relevantes diferenciais e de inovação, primeiramente por utilizar a análise de sobrevivência para estimativa da ocorrência dos casos de GRP na população estudada e essa abordagem analítica permite uma melhor estimativa da ocorrência do GRP do que apenas a estimativa da incidência acumulada. Nosso estudo ainda inclui no modelo variáveis genéticas relacionados a desfechos decorrentes do GRP, como mostrados na literatura.

O presente estudo explorou os fatores de risco para o GRP do nascimento aos 6 meses de vida em uma coorte brasileira. São escassos na literatura os estudos brasileiros que avaliaram acerca desse tema. Apesar da ausência de relação encontrada entre os polimorfismos estudados e o GRP, é recomendado que sejam também desenvolvidos novos estudos exploratórios que avaliem o impacto futuro na saúde das crianças que apresentaram o GRP na infância e que, concomitantemente, manifestaram a presença de algum polimorfismo genético associado à obesidade.

CONCLUSÃO

Concluimos que os polimorfismos rs9939609 do gene *FTO*, rs17782313 do gene *MC4R* e rs662799 do gene *APOA5* não foram associados ao ganho rápido de peso. Os bebês que nasceram com peso inadequado ou baixo peso (<3000 g) e bebês cujas mães apresentaram IMC pré-gestacional na classificação de sobrepeso ou obesidade tiveram maior risco de ter GRP. dois importantes aspectos diferenciais do presente estudo são a inclusão de polimorfismos genéticos como potenciais fatores de risco para o GRP e o uso da análise de sobrevivência, que permitiu levar em conta os tempos até a ocorrência do desfecho GRP.

O IMC materno pré gestacional pode ser ajustado previamente para a programação da gestação e o peso ao nascer pode ser estimado ainda durante a gestação pelo acompanhamento em exames de pré-natal. O reconhecimento desses fatores de risco para o GRP mostra a importância do acompanhamento da saúde materna antes e durante a gestação e o acompanhamento do bebê desde a concepção, uma vez que influenciam diretamente na saúde futura, sendo fator argumentativo para a promoção da saúde materno infantil como forma de prevenção.

Referências

- AGOSTI, M.; TANDOI, F.; MORLACCHI, L.; BOSSI, A. Nutritional and metabolic programming during the first thousand days of life. **Pediatr Med Chir**, v.39, n.2, p.57-61, 2017. DOI: 10.4081/pmc.2017.157. Disponível em: <http://www.pediatrmedchir.org/index.php/pmc/article/view/157/152>
- ANDRADE, R.L.M.; GIGANTE, D.P.; DE OLIVEIRA, I.O.; HORTA, B.L. Conditions of gestation, childbirth and childhood associated with C-peptide in young adults in the 1982 Birth Cohort in Pelotas-RS; Brazil. **BMC Cardiovasc Disord.**, v.17, n.181, p.1-8, 2017. DOI: 10.1186/s12872-017-0613-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5504841/>
- COX, D.R. Regression models and life tables. **J R Stat Soc Series B Stat Methodol.**, Series B, v.34, n.2, p.187-220, 1972. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/2985181>
- CUNHA, A.J.L.A.; LEITE, A.J.M.; ALMEIDA, I. The pediatrician's role in the first thousand days of the child: the pursuit of healthy nutrition and development. **J Pediatr (Rio J)**, v.91, n.6, supl.1, p. S44-S51, 2015. DOI: 10.1016/j.jpmed.2015.07.002. Disponível em: <https://DOI.org/10.1016/j.jpmed.2015.07.002>
- DURSO, D.F.; BYDLOWSKI, S.P.; HUTZ, M.H.; SUAREZ-KURTZ, G.; MAGALHÃES, T.R.; PENA, S.D. Association of genetic variants with self-assessed color categories in Brazilians. **PLoS One**, v.9, n.1, p. e83926, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0083926. Disponível em: <https://DOI.org/10.1371/journal.pone.0083926>
- FELDER, J.N.; EPEL, E.; COCCIA, M.; ADLER, N.; COLEMAN-PHOX, K.; BUSH, N.R. et al. Prenatal Maternal Objective and Subjective Stress Exposures and Rapid Infant Weight Gain. **J Pediatr.**, v.222, p.45-51, 2020. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.03.017. Disponível em: <https://DOI.org/10.1016/j.jpeds.2020.03.017>
- GONÇALVES, F.C.L.S.P.; AMORIM, R.J.M.; EICKMANN, S.H.; LIRA, P.I.C.; LIMA, M.C. The influence of low birth weight body proportionality and postnatal weight gain on anthropometric measures of 8-year-old children: a cohort study in Northeast Brazil. **Eur J Clin Nutr.**, v.68, n.8, p.876-881, 2014. DOI: 10.1038/ejcn.2014.68. Disponível em: <https://DOI.org/10.1038/ejcn.2014.68>
- HORVATOVICH, K.; BOKOR, S.; BARÁTH, Á.; MÁSZ, A.; KISFALI, P.; JÁROMI, L. et al. Haplotype analysis of the apolipoprotein A5 gene in obese pediatric patients. **Int J Pediatr Obes.**, v.6, n.2-2, p. e318-25, 2011. DOI: 10.3109/17477166.2010.490268.
- LAZOPOULOU, N. et al. The combined effect of *MC4R* and *FTO* risk alleles on childhood obesity in Greece. **Hormones (Athens)**, v.14, n.1, p.126-133, 2015. DOI: 10.14310/horm.2002.1524. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.14310/horm.2002.1524.pdf>
- LEE, E.Y.; YOON, K.H. Epidemic obesity in children and adolescents: risk factors and prevention. **Front Med.**, v.12, n.6, p.658-666, 2018. DOI: 10.1007/s11684-018-0640-1. Disponível em: <https://DOI.org/10.1007/s11684-018-0640-1>

- LIMA, W.A.; GLANER, M.F.; TAYLOR, A.P. Fenótipo da gordura, fatores associados e o polimorfismo rs9939609 do gene *FTO*. **Rev. bras. cineantropom. desempenho hum.**, v.12, n.2, p.164-172, 2010. Disponível em: <https://DOI.org/10.5007/1980-0037.2010v12n2p164>
- LINDHOLM, A.; BERGMAN, S.; ALM, B.; BREMANDER, A.; DAHLGREN, J.; ROSWALL, J. et al. Nutrition- and feeding practice-related risk factors for rapid weight gain during the first year of life: a population-based birth cohort study. **BMC Pediatr.**, v.20, p.507, 2020. Disponível em: <https://DOI.org/10.1186/s12887-020-02391-4>
- LOURENÇO, A.S.N.; NERI, D.A.; KONSTANTYNER, T.; PALMA, D.; OLIVEIRA, F.L.C. Fatores associados ao ganho de peso rápido em pré-escolares frequentadores de creches públicas. **Rev. paul. pediatr.**, v.36, n.3, p.292-300, 2018. Disponível em: <https://DOI.org/10.1590/1984-0462/2018;36;3;00012>
- MIHRSHAHI, S.; BATTISTUTTA, D.; MAGAREY, A.; DANIELS, L.A. Determinants of rapid weight gain during infancy: baseline results from the NOURISH randomised controlled trial. **BMC Pediatr.**, v.11, p.99, 2011. DOI: 10.1186/1471-2431-11-99. Disponível em: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2431-11-99.pdf>
- MILLER, S.A., DYKES, D.D., POLESKY, H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. **Nucleic Acids Res.**, v.3, n.16, p.1215, 1988. DOI: 10.1093/nar/16.3.1215. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC334765/pdf/nar00145-0424.pdf>
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Coordenação de Saúde da Criança e Aleitamento Materno. **Caderneta da Criança: Passaporte para Cidadania – Menino**. 2ª Edição. 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderneta_crianca_menino_2ed.pdf
- MONTEIRO, P.O.A.; VICTORA, C.G.; BARROS, F.C.; MONTEIRO, L.M.A. Birth size, early childhood growth, and adolescent obesity in a Brazilian birth cohort. **Int J Obes Relat Metab Disord.**, v.27, n.10, p. 1274-82, 2003. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802409. Disponível em: <https://DOI.org/10.1038/sj.ijo.0802409>
- NORRIS, T.; CROZIER, S.R.; CAMERON, N.; GODFREY, K.M.; INSKIP, H.; JOHNSON, W. Fetal growth does not modify the relationship of infant weight gain with childhood adiposity and blood pressure in the Southampton women's survey. **Ann Hum Biol.**, v.47, n.2, p.150-158, 2020. DOI: 10.1080/03014460.2020.1717616. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7261399/>
- ONG, K.K.L. et al. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. **BMJ.**, v.320, p. 967-971, 2000. DOI: 10.1136/bmj.320.7240.967. Disponível em: <https://DOI.org/10.1136/bmj.320.7240.967>.
- ONG, K.K.; LOOS, R.J. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. **Acta Paediatr.**, v.95, n.8, p. 904-908, 2006. DOI: 10.1080/08035250600719754. Disponível em: <https://DOI.org/10.1080/08035250600719754>
- PESCH, M.H.; PONT, C.M., LUMENG, J.C.; MCCAFFERY, H.; TAN, C.C. Mother and Infant Predictors of Rapid Infant Weight Gain. **Clin Pediatr (Phila)**, v.58, n.14, p.1515-

1521, 2019. DOI: 10.1177/0009922819877875. Disponível em: <https://DOI.org/10.1177/0009922819877875>

REUTER, C.P. et al. Overweight and Obesity in Schoolchildren: Hierarchical Analysis of Associated Demographic, Behavioral, and Biological Factors. **J Obes.**, v.2018, n. 6128034, p.1-6, 2018. DOI: 10.1155/2018/6128034. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6145315/>

SINGHAL, A. Long-Term Adverse Effects of Early Growth Acceleration or Catch-Up Growth. **Ann Nutr Metab.**, v.70, n.3, p.236–240, 2017. DOI: 10.1159/000464302. Disponível em: <https://DOI.org/10.1159/000464302>

SILVA, T.E.R.; ANDRADE, N.L.; CUNHA, D.O.; LEÃO-CORDEIRO, A.B.; VILANOVA-COSTA, C.A.S.T.; SILVA, A.M.T.C. The *FTO* rs9939609 polymorphism and obesity risk in teens: Evidence-based meta-analysis. **Obes Res Clin Pract.**, v.12, n.5, p. 432-437, 2018. DOI: 10.1016/j.orcp.2018.08.001. Disponível em: <https://DOI.org/10.1016/j.orcp.2018.08.001>

SUBHAN, F.B.; COLMAN, I.; MCCARGAR, L.; BELL, R.C, et al. Higher Pre-pregnancy BMI and Excessive Gestational Weight Gain are Risk Factors for Rapid Weight Gain in Infants. **Matern Child Health J.**, v.21, n.6, p.1396-1407, 2017. DOI: 10.1007/s10995-016-2246-z.

TANG, Y.; JIN, B.; ZHOU, L.; LU, W. MeQTL analysis of childhood obesity links epigenetics with a risk SNP rs17782313 near *MC4R* from meta-analysis. **Oncotarget**, v.8, n.2, p.2800-2806, 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.13742. Disponível em: <https://DOI.org/10.18632/oncotarget.13742>

TODENDI, P.F., MARTÍNEZ, J.A., REUTER, C.P., KLINGER, E.I., FIEGENBAUM, M., VALIM, A.R.M. Influence of *FTO* (Fat mass and obesity) gene and parental obesity on Brazilian children and adolescents adiposity. **J Pediatr Endocrinol Metab.**, v.33, n.8, p. 975–982, 2020. DOI: 10.1515/jpem-2019-0594.

UNITED NATIONS CHILDREN’S FUND (UNICEF), World Health Organization, International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank. **Levels and trends in child malnutrition: key findings of the 2021 edition of the joint child malnutrition estimates**. Geneva: World Health Organization, 2021. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341135>

VIEIRA, S.A. et al. Fatores associados às velocidades de ganho de peso e de comprimento nos primeiros seis meses de vida. **Cad. saúde colet.**, v.23, n.3, p.309-315, 2015. DOI: 10.1590/1414-462X201400030055. Disponível em: <https://DOI.org/10.1590/1414-462X201400030055>

WARRINGTON, N.M.; HOWE, L.D.; WU, Y.Y.; TIMPSON, N.J.; TILLING, K.; PENNELL, C.E. et al. Association of a Body Mass Index Genetic Risk Score with Growth throughout Childhood and Adolescence. **Plos One**, v.8, n.11, p. e79547, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0079547. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3823612/>

WENG, S.F.; REDSELL, S.A.; SWIFT, J.A.; YANG, M.; GLAZEBROOK, C.P. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. **Arch Dis Child Educ Pract Ed.**, v.97, n.12, p.1019-1026, 2012. DOI: 10.1136/archdischild-2012-303304. Disponível em: <http://dx.DOI.org/10.1136/archdischild-2012-302263>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight -for-height and body mass index-for-age: methods and development.** 2006. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/924154693X>

WU, Y.Y.; LYE, S.; BRIOLLAIS, L. Early Life and Obesity: The role of early life growth development, the *FTO* gene and exclusive breastfeeding on child BMI trajectories. **Int J Epidemiol.**, v.46, n.5, p. 1512–1522, 2017. DOI: 10.1093/ije/dyx081. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5837350/>

YANG, S.; MEI, H.; YANG, Y.; LI, N.; TAN, Y. et al. Risks of maternal prepregnancy overweight/obesity, excessive gestational weight gain, and bottle-feeding in infancy rapid weight gain: evidence from a cohort study in China. **Sci China Life Sci.**, v.62, n.12, p. 1580–1589, 2019. DOI: 10.1007/s11427-018-9831-5.

YU, K.; LI, L.; ZHANG, L.; GUI, L.; WANG, C. Association between *MC4R* rs17782313 genotype and obesity: a meta-analysis. **Gene**, v.733, n. 144372, 2020. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144372. Disponível em: <https://DOI.org/10.1016/j.gene.2020.144372>

ZHENG, M. et al. Rapid weight gain during infancy and subsequent adiposity: a systematic review and meta-analysis of evidence. **Obes Rev.**, v.19, n.3, p. 321–332, 2018. DOI: 10.1111/obr.12632. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6203317/>

Tabela 1 – Características infantis, genéticas, parentais e socioeconômicas (Viçosa, MG, Brasil).

Variáveis da criança (n)	n (%)	IC95%
Sexo (267)		
Masculino	141 (52,80)	46,77 – 58,76
Feminino	126 (47,19)	41,23 – 53,22
Idade gestacional ao nascer (241)		
À termo (37 a 42 semanas)	229 (95,02)	91,40 – 97,16
Prematuro (<37 semanas)	12 (4,97)	02,83 – 08,59
Tipo de parto (267)		
Normal	116 (43,44)	37,58 – 49,49
Cesárea	151 (56,55)	50,50 – 62,41
Peso ao nascer (267)		
Adequado e macrosomia (≥ 3000 g):	178 (66,67)	60,75 – 72,09
- Adequado (3000 a 3999 g – n= 177)		
- Macrosomia (≥ 4000 g – n= 1)		
Inadequado e baixo peso (<3000 g):	89 (33,3)	27,90 – 39,24
- Inadequado (2500 a 2999 g – n= 84)		
- Baixo peso (<2500 g – n= 5)		
Ganho rápido de peso (267)		
Não	183 (68,16)	62,29 – 73,50
Sim	85 (31,84)	26,49 – 37,70
SNP rs9939609 do gene <i>FTO</i> (257)		
Ausente (TT – n= 75)	75 (29,18)	23,91 – 35,07
Presente (AT – n= 130 ou AA – n= 52)	182 (70,82)	64,92 – 76,08
SNP rs17782313 do gene <i>MC4R</i> (261)		
Ausente (TT – n= 160)	160 (61,30)	55,21 – 67,05
Presente (TC – n= 87 ou CC – n= 14)	101 (38,70)	32,94 – 44,78
SNP rs662799 do gene <i>APOA5</i> (257)		
Ausente (AA – n= 216)	216 (84,04)	79,01 – 88,05
Presente (AG – n= 38 ou GG – n= 3)	41 (15,96)	11,94 – 20,98
Variáveis da mãe (n)		
Idade materna (264)		
Adultas (≥ 20 anos)	223 (84,47)	79,54 – 88,37
Adolescentes (10 a 19 anos)	41 (15,53)	11,62 – 20,45
Pré natal (267)		
Não	1 (0,37)	0,05 – 2,64
Sim	266 (99,63)	97,35 – 99,94
Fumo gestacional (262)		
Não	248 (94,66)	91,15 – 96,82
Sim	14 (5,34)	03,17 – 08,84
Álcool gestacional (262)		
Não	243 (92,75)	88,88 – 95,34
Sim	19 (7,25)	04,65 – 11,11
Estado civil (267)		
Com companheiro	198 (74,16)	68,53 – 79,08
Sem companheiro	69 (25,84)	20,91 – 31,46
Trabalho materno fora do lar (267)		
Sim	122 (45,69)	39,76 – 51,74
Não	145 (54,31)	48,25 – 60,23

Continuação Tabela 1

IMC pré gestacional (259)		
Não excessivo ($\leq 24,99$ kg/m ²)	213 (82,24)	77,06 – 86,45
- Baixo peso ($< 18,5$ kg/m ²) (25)		
- Eutrofia (18,5 a 24,99 kg/m ²) (188)		
Excessivo ($> 24,99$ kg/m ²)	46 (17,76)	13,54 – 22,93
Ganho de peso gestacional (249)		
Não excessivo	195 (78,31)	72,72 – 83,02
Excessivo	54 (21,69)	16,97 – 27,27
Número de gestações (263)		
1 gestação	147 (55,89)	49,79 – 61,81
≥ 2 gestações	116 (44,11)	38,18 – 50,20
Escolaridade Materna (266)		
> 8 anos	159 (59,77)	53,72 – 65,53
0 a 8 anos	107 (40,23)	34,46 – 46,27
Variáveis do pai (n)		
	n (%)	IC95%
Escolaridade Paterna (244)		
> 8 anos	120 (49,18)	42,90 – 55,47
0 a 8 anos	124 (50,82)	44,52 – 57,0
Variáveis socioeconômicas (n)		
	n (%)	IC95%
Renda familiar (251)		
> 1 salário-mínimo	168 (66,93)	60,83 – 72,50
≤ 1 salário-mínimo	83 (33,07)	27,49 – 39,16

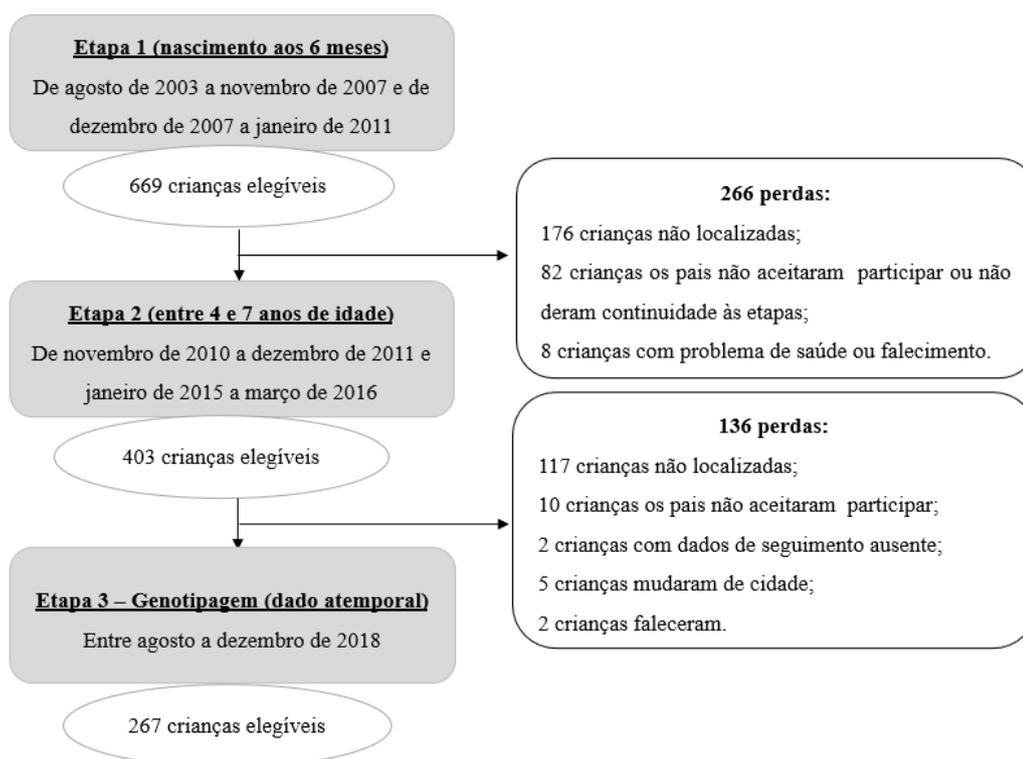


Figura 1 - Fluxograma das crianças participantes do estudo (adaptado de Vieira *et al.*, 2015).

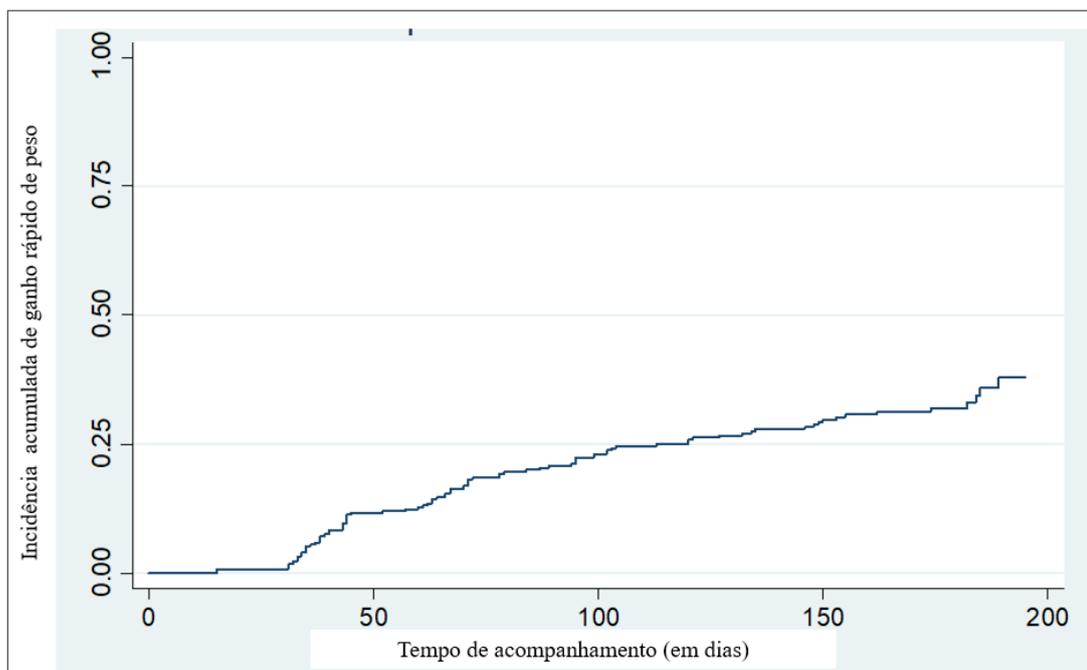


Figura 2 – Curva de *Kaplan-Meier (failure)* da incidência acumulada de ganho rápido de peso

Tabela 2 – Análise univariada dos fatores associados à ocorrência de ganho rápido de peso em crianças avaliadas do nascimento até a idade máxima de 6 meses (Viçosa, MG, Brasil).

Variáveis da criança	Ausência de GRP % (n)	Presença de GRP % (n)	HR (IC95%)	χ^2 (p-valor)	Log-Rank (p-valor)
Sexo					
Masculino	67,38% (95)	32,62% (46)	Referência	0,770	0,599
Feminino	69,05% (87)	30,95% (39)	0,89 (0,58 – 1,36)		
Tipo de parto					
Normal	68,97% (80)	31,03% (36)	Referência	0,806	0,973
Cesariana	67,55% (102)	32,45% (49)	0,99 (0,64-1,52)		
Idade gestacional ao nascer*					
A termo (≥ 37 a < 42 semanas)	69,43% (159)	30,57% (70)			
Prematuro (< 37 semanas)	41,67% (5)	58,33% (7)			
Peso ao nascer					
Adequado e macrosomia (≥ 3000 g)	74,16% (132)	25,84% (46)	Referência	0,003*	*0,003
Inadequado e baixo peso (< 3000 g)	56,18% (50)	43,82% (39)	1,88 (1,23-2,88)		
rs9939609 do gene <i>FTO</i>					
Ausente (TT)	70,67% (53)	29,33% (22)	Referência	0,629	0,422
Presente (AT ou AA)	67,58% (123)	32,42% (59)	1,22 (0,74-1,99)		
rs17782313 do gene <i>MC4R</i>					
Ausente (TT)	67,50% (108)	32,50% (52)	Referência	0,760	0,520
Presente (TC ou CC)	69,31% (70)	30,69% (31)	0,86 (0,55-1,34)		
rs662799 do gene <i>APOA5</i>					
Ausente (AA)	67,13% (145)	32,87% (71)	Referência	0,651	0,719
Presente (AG ou GG)	70,73% (29)	29,27% (12)	0,89 (0,48-1,64)		
Variáveis da mãe	Ausência de GRP % (n)	Presença de GRP % (n)	HR (IC95%)	χ^2 (p-valor)	Log-Rank (p-valor)
Idade materna					
Adultas (≥ 20 anos)	67,71% (151)	32,29% (72)	Referência	0,942	0,936
Adolescentes (10 a 19 anos)	68,29% (28)	31,71% (13)	1,02 (0,56-1,84)		
Número de gestações					
1 gestação	68,71% (101)	31,29% (46)	Referência	0,917	0,548
≥ 2 gestações	68,10% (79)	31,90% (37)	1,14 (0,74-1,76)		
Estado civil					
Com companheiro	67,17% (133)	32,83% (65)	Referência	0,555	0,455
Sem companheiro	71,01% (49)	28,99% (20)	0,82 (0,50-1,36)		
Trabalho fora do lar					
Sim	67,21% (82)	32,79% (40)	Referência	0,759	0,844
Não	68,97% (100)	31,03% (45)	0,95 (0,62-1,46)		
Escolaridade materna					
> 8 anos	70,44% (112)	29,56% (47)	Referência	0,388	0,428
≤ 8 anos	65,42% (70)	34,58% (37)	1,18 (0,77-1,83)		
IMC pré gestacional					
Não excessivo ($\leq 24,99$ kg/m ²)	70,42% (150)	29,58% (63)	Referência	0,121	0,098
Excessivo ($> 24,99$ kg/m ²)	58,70% (27)	41,30% (19)	1,53 (0,91-2,56)		
Ganho de peso gestacional					
Não excessivo	66,15% (129)	33,85% (66)	Referência	0,270	0,283
Excessivo	74,07% (40)	25,93% (14)	0,73 (0,41-1,30)		

Continuação Tabela 2

Fumo na gestação*					
Não	68,95% (171)	31,05% (77)			
Sim	57,14% (8)	42,86% (6)			
Uso de álcool na gestação*					
Não	68,72% (167)	31,28% (76)			
Sim	68,42% (13)	31,58% (6)			
Variáveis do pai	Ausência de GRP % (n)	Presença de GRP % (n)	HR (IC95%)	χ^2 (p-valor)	Log-Rank (p-valor)
Escolaridade paterna					
>8 anos	69,17% (83)	30,83% (37)	Referência	0,709	0,830
≤8 anos	66,94% (83)	33,06% (41)	1,04 (0,67-1,63)		
Variáveis socioeconômica	Ausência de GRP % (n)	Presença de GRP % (n)	HR (IC95%)	χ^2 (p-valor)	Log-Rank (p-valor)
Renda familiar					
>1 salário-mínimo	66,07% (111)	33,93% (57)	Referência	0,545	0,628
≤1 salário-mínimo	69,88% (58)	30,12% (25)	0,89 (0,55-1,42)		

Legenda: HR (*Hazard Ratio*) obtidos pela regressão de Cox univariada; IC 95% (Intervalo de Confiança de 95%) de HR; p-valor (teste qui-quadrado de *Pearson*); Teste *Log-Rank* com seus respectivos p-valor. As variáveis idade gestacional, fumo, álcool e pré-natal não foram incluídas na análise devido ao desbalanceamento do n entre os grupos que apresentaram ou não o ganho rápido de peso. Considera-se *p-valor<0,05.

Tabela 3 – Hazard ratio e IC95% para ocorrência de ganho rápido de peso em crianças até 6 meses - Modelo final

	Ausência de GRP % (n)	Presença de GRP % (n)	HR ajustado (IC95%)	p-valor
Peso ao nascer				
Peso adequado e macrossomia (≥3000g)	74,16% (132)	25,84% (46)	Referência	0,001*
Peso inadequado e baixo peso (<3000g)	56,18% (50)	43,82% (39)	2,22 (1,38-3,56)	
IMC pré gestacional				
Não excessivo (<24,99 kg/m ²)	70,42% (150)	29,58% (63)	Referência	0,030*
Excessivo (≥24,99 kg/m ²)	58,70% (27)	41,30% (19)	1,81 (1,05-3,12)	

Legenda: HR ajustado (*Hazard Ratio* ajustado) obtido pela regressão de Cox multivariada; IC95% (Intervalo de Confiança de 95%); p-valor obtido pela regressão de Cox multivariada. Modelo ajustado por SNP rs9939609 do gene *FTO* (HR: 1,21 – IC95% 0,73 – 2,03; p-valor 0,450); Escolaridade paterna (HR: 1,12 – IC95% 0,70 – 1,78; p-valor 0,624); e Sexo (HR:0,76 – IC95% 0,47 – 1,22; p-valor 0,263). Considera-se *p-valor<0,05.

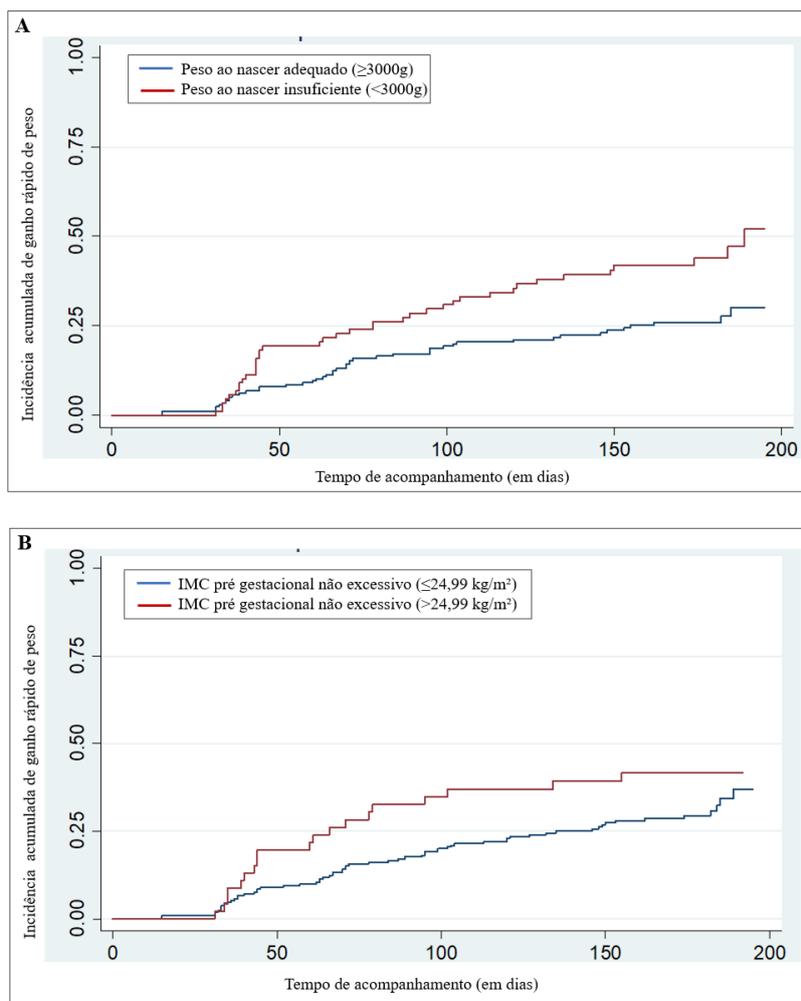


Figura 3 – Curva de *Kaplan-Meier (failure)* da incidência acumulada de ganho rápido de peso de acordo com: **A.** peso ao nascer (p-valor= 0,001), **B.** IMC pré gestacional (p-valor= 0,030), **C.** SNP rs9939609 do gene *FTO*, **D.** SNP rs17782313 do gene *MC4R*, **E.** SNP rs662799 do gene *APOA5*.

(Continuação Figura 3)

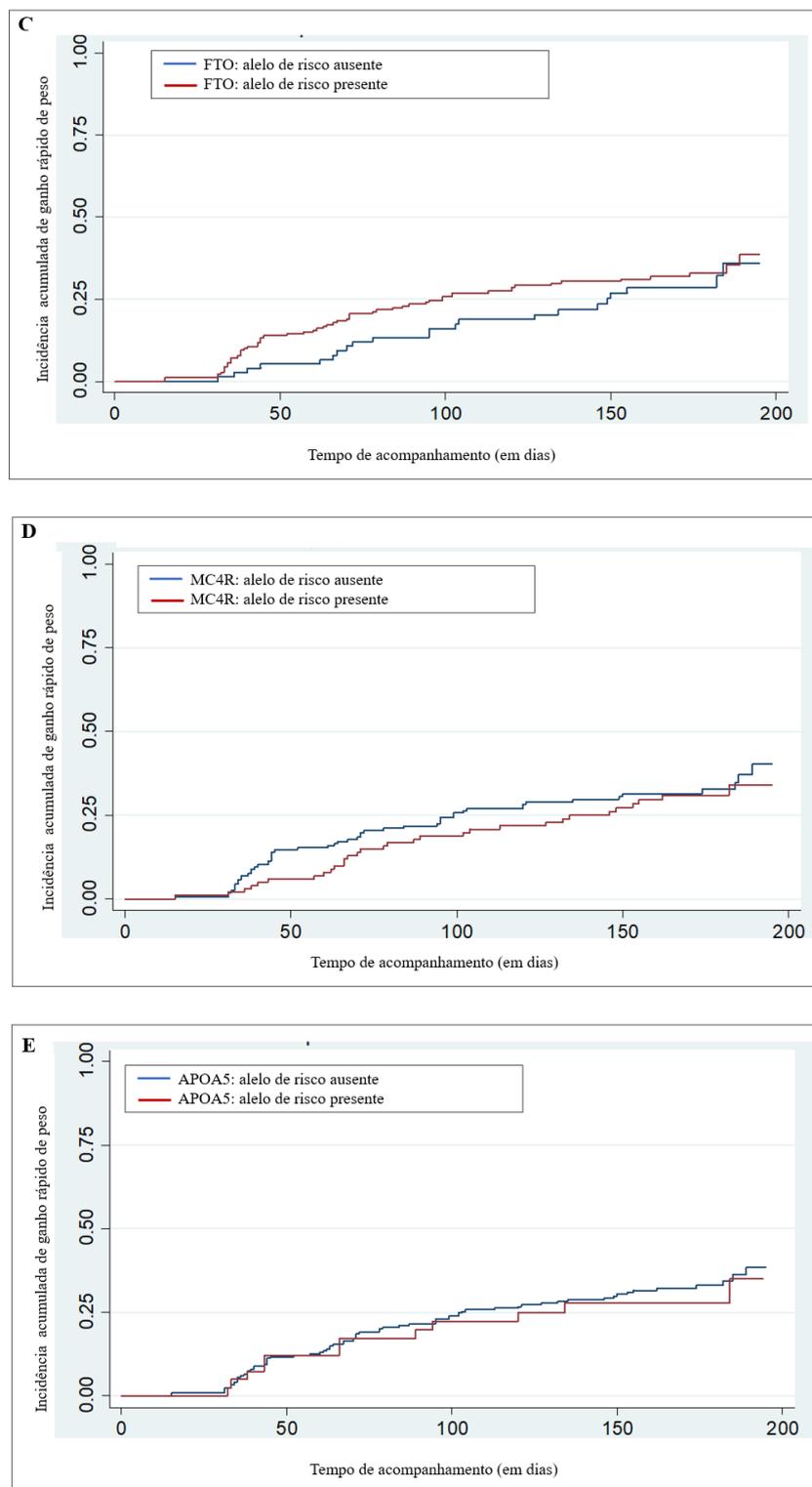


Figura 3 – Curva de *Kaplan-Meier* (*failure*) da incidência acumulada de ganho rápido de peso de acordo com: **A.** peso ao nascer (p-valor= 0,001), **B.** IMC pré gestacional (p-valor= 0,030), **C.** SNP rs9939609 do gene *FTO*, **D.** SNP rs17782313 do gene *MC4R*, **E.** SNP rs662799 do gene *APOA5*.

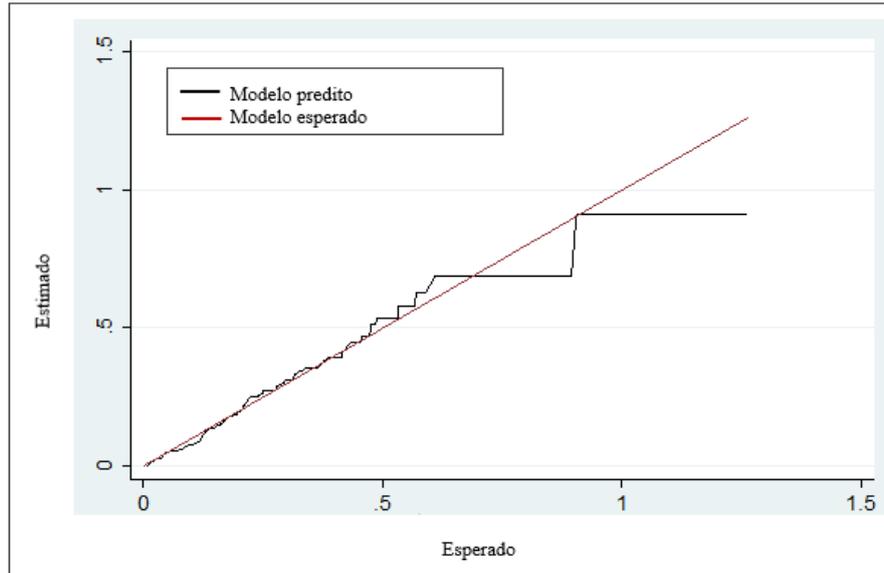


Figura 4 – Gráfico de resíduos de *Cox-Snell*.

5.3 Manuscrito 3

Trajectoria da média do índice de massa corporal em crianças segundo o ganho rápido de peso.

Resumo

Objetivo: o presente estudo descreve a trajetória da média do IMC de crianças nos primeiros seis meses de vida e entre 4 e 7 anos de idade de acordo com presença ou ausência de ganho rápido de peso (GRP) ocorridos nos primeiros seis meses de vida.

Métodos: estudo de coorte de 267 crianças participantes do PROLAC avaliadas do nascimento até 6 meses de vida e entre 4 e 7 anos de idade. O ganho rápido de peso foi diagnosticado quando a diferença (subtração) entre os escores-z de peso para idade entre 2 avaliações era $>+ 0,67$, até a criança completar 6 meses de idade. A média de IMC foi calculada em 11 pontos no tempo: nascimento, 1º mês, 2º mês, 3º mês, 4º mês, 5º mês, 6º mês, 4 anos, 5 anos, 6 anos e 7 anos de idade e as crianças incluídas no estudo tinham que ter ao menos 3 avaliações. A trajetória da média de IMC entre o nascimento aos 6 meses e entre 4 e 7 anos de idade com os respectivos intervalos de confiança foi apresentada em gráfico pela função *Longitudinal Analyses Data Plots*. Para comparação entre as médias de IMC dos grupos em cada tempo, foi aplicado uma ANOVA de dois fatores e para as comparações múltiplas foi utilizado o teste Bonferroni. A dupla ocorrência do ganho rápido de peso e excesso de peso é apresentado em gráfico de barras e as suas prevalências são descritas. Considerou-se o nível de significância estatística $p < 0,05$.

Resultados: Das 267 crianças avaliadas, 31,84% (n=85) apresentaram uma ocorrência de GRP. Observou-se que as médias de IMC foram significativamente maiores no grupo que apresentou GRP nos períodos ao nascer, no 3º mês, 4º mês, 5º mês, 6º mês, 4 anos, 6 anos e 7 anos de idade.

Conclusões: As crianças que apresentaram GRP entre o nascimento aos 6 meses de vida tinham uma trajetória da média de IMC maior na maioria de períodos avaliados. Faz-se importante o controle dos fatores de risco para o GRP desde o pré-natal, pós-parto e puericultura, em destaque nos primeiros 2 anos de vida, diante das consequências associadas descritas.

Palavras-chave: Obesidade Pediátrica; Ganho de Peso; Desenvolvimento infantil

INTRODUÇÃO

O acompanhamento do estado nutricional infantil consiste no uso contínuo das curvas de crescimento que determinam o canal de crescimento de peso, estatura e índice de massa corporal por idade (WHO, 2006; WHO, 2007). Essas mesmas medidas são úteis na identificação do ganho rápido de peso (GRP) e do excesso de peso.

O diagnóstico do GRP foi proposto por Ong e colaboradores (ONG et al., 2000), e estabelecido quando a diferença (subtração) dos escores-z de peso por idade entre duas avaliações encontra-se $>+0,67$ e, desde então, os estudos têm evidenciado a sua ocorrência como um dos preditores do excesso de peso (WENG et al., 2012; ZHENG et al., 2018), porém as explicações sobre essa relação ainda são controversas na literatura (LU; PEARCE; LI, 2020; FLORES-BARRANTES et al., 2020).

O excesso de peso na população infantil mundial apresentou um aumento na sua prevalência nos últimos 20 anos, passando de 33,3 milhões (5,4%) em 2000 para 38,9 milhões (5,7%) em 2020 em crianças menores de 5 anos de idade (UNICEF, 2021). O Atlas da Obesidade Infantil no Brasil de 2019, com informações fornecidas pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (Sisvan), evidencia uma alta prevalência de excesso de peso em crianças brasileiras com idade menor que 2 anos, entre 2 e 4 anos e entre 5 e 9 anos, respectivamente, 18,9%, 14,3% e 29,3% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

A infância é um período vulnerável para o desenvolvimento do excesso de peso futuro (SACCO et al., 2013). Weng e colaboradores (2012) em uma revisão sistemática e metanálise mostraram que, além do ganho rápido de peso, outros fatores de risco para o excesso de peso na infância podem ser evitáveis por medidas preventivas, como àquelas relacionadas a mãe: excesso de peso materno pré-gestacional e o uso de cigarro na gestação; e aquelas relacionadas à criança: alto peso ao nascer e o ganho rápido de peso (WENG et al., 2012).

Acredita-se que, além da importância da detecção da ocorrência do ganho rápido de peso infantil durante o acompanhamento do processo de crescimento e desenvolvimento, é de suma importância avistar como o índice de massa corporal (IMC) se comporta ao longo do tempo na ocorrência do mesmo em diferentes populações, uma vez que não são explicitamente compreendidos (LU; PEARCE; LI, 2020; FLORES-BARRANTES et al., 2020). Assim, intervenções podem ser realizadas em tempo

oportuno para a prevenção do ganho rápido de peso ou acompanhamento direcionado àquela criança que já apresentou a ocorrência.

São escassos os estudos brasileiros e recentes que exploram a relação entre o ganho rápido de peso e os seus desfechos (SACCO et al., 2013; LOURENÇO et al., 2018), bem como são inexistentes os estudos brasileiros que descreveram o comportamento do IMC sob a presença do ganho rápido de peso longitudinalmente.

Com vistas a conhecer a trajetória da média do IMC infantil sob ocorrência do ganho rápido de peso, o presente estudo objetivou descrever a trajetória amostral da média do IMC de crianças nos primeiros seis meses de vida e entre 4 e 7 anos de idade segundo a ocorrência do ganho rápido de peso nos primeiros seis meses de vida.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte com crianças participantes do Programa de Apoio à Lactação (PROLAC). Na etapa 1, as crianças foram avaliadas do nascimento até 6 meses de vida (coleta entre agosto de 2003 a novembro de 2007 e de dezembro de 2007 a janeiro de 2011), contemplando 669 crianças; na etapa 2, as crianças foram avaliadas entre 4 e 7 anos de idade (coleta entre novembro de 2010 a dezembro de 2011 e janeiro de 2015 a março de 2016), contemplando 403 crianças (perda de 266 crianças); e na etapa 3, as crianças foram recrutadas para realização da avaliação de polimorfismos genéticos, considerado como um dado atemporal (coleta entre agosto a dezembro de 2018 – dados não utilizados e não apresentados), chegando a amostra final de 267 crianças, com perda total de 402 crianças (*Figura 1*). Os detalhes do estudo do PROLAC estão descritos em outro local (VIEIRA, 2017).

Para crianças até 6 meses, o peso foi aferido em balança pediátrica com capacidade de 25 kg e sensibilidade de 5 g e o comprimento foi aferido por antropômetro infantil com extensão de 1 m, dividido em centímetros e subdividido em milímetros (VIEIRA et al., 2015). Para crianças entre 4 e 7 anos de idade o peso foi aferido em balança digital eletrônica com capacidade de 150 kg e precisão de 10g e a estatura foi aferida por estadiômetro vertical acoplado à parede, com extensão de 2 metros, dividido em centímetros e subdividido em milímetros, seguindo as técnicas preconizadas (WHO, 1995; VIEIRA, 2017).

As crianças incluídas no estudo tinham que ter ao menos 3 avaliações, ou seja, ao nascer, entre o nascimento e seis meses de vida e entre 4 e 7 anos de idade.

Para a detecção da ocorrência de ganho rápido de peso entre o nascimento aos seis meses de vida foi necessário obter os dados de peso infantil. Com esses dados, primeiramente foi calculado o escore-z de peso por idade pelo programa WHO *Anthro* (versão 3.2.2, 2011) (WHO, 2010) de acordo com o sexo e idade da criança no momento da avaliação. Em seguida, o ganho rápido de peso foi diagnosticado utilizando a referência de Ong e colaboradores (2000) (ONG et al., 2000), sendo a diferença (subtração) dos escores-z de peso para idade entre 2 consultas consecutivas $> +0,67$ até a criança completar a idade máxima de 6 meses. Ou seja, a avaliação do ganho rápido de peso poderia ocorrer, por exemplo, entre as consultas de 3 e 6 meses.

Os dados de variáveis categóricas foram descritos por meio de frequências absolutas e relativas (%). Na descrição das variáveis quantitativas foram utilizadas as médias e valores mínimo e máximo.

Para a avaliação do desfecho, que é a da trajetória da média de IMC infantil ao longo do tempo, foi calculado o IMC infantil pela fórmula $IMC = \text{Peso (kg)}/\text{altura (m)}^2$. Foram utilizados até 11 pontos no tempo para a avaliação da trajetória de IMC, sendo no nascimento, 1º mês, 2º mês, 3º mês, 4º mês, 5º mês, 6º mês, 4 anos, 5 anos, 6 anos e 7 anos de idade. A trajetória da média de IMC foi construída calculando-se a média do IMC das crianças em cada ponto no tempo avaliado. A composição da amostra do estudo em cada ponto avaliado encontra-se na **Figura 2**.

Para o diagnóstico de excesso de peso entre 4 e 7 anos de idade utilizou-se os programas WHO *Anthro* (WHO, 2010) e WHO *Anthro Plus* (WHO, 2009), sendo classificado quando o índice de escore-z de IMC por idade estava $>+2$, se entre 2 a 5 anos de idade; e escore-z de IMC por idade $>+1$, se entre 5 e 10 anos de idade (WHO, 2009; WHO, 2010), de acordo com o sexo e idade.

Para a caracterização da amostra foram realizadas análises descritivas da coorte e estimadas as frequências absolutas e relativas para variáveis dicotômicas e a média com mínimo e máximo para variáveis contínuas.

A trajetória da média de IMC entre o nascimento aos 6 meses e entre 4 e 7 anos de idade foi apresentada graficamente, uma linha para cada grupo (com GRP e sem GRP), juntamente com respectivos intervalos de confiança para cada tempo. Para esta análise, foi utilizada a função *Longitudinal Analyses Data Plots* do programa Stata® 15.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Para comparação entre as médias de IMC dos grupos em cada tempo, foi aplicado uma ANOVA de dois fatores e para as comparações múltiplas foi utilizado o teste Bonferroni.

A dupla ocorrência do ganho rápido de peso e excesso de peso é apresentado em gráfico de barras e as suas prevalências são descritas. O nível de significância estatística adotado para os testes estatísticos aplicados foi o de 5%.

Os resultados foram computados no programa *Microsoft Excel*® e analisados pelo programa *Stata*® versão 13.0 ou versão 15.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) e pelo programa *SPSS*® (*Statistical analysis for social science*) versão 26.0.

A pesquisa de coorte mencionada foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Of. Ref. N° 0119/2010, Of. Ref. N° 094/2011 e Of. Ref. N° 892476/2014) CAAE: 37866814.3.0000.5153.

RESULTADOS

Entre as 267 crianças avaliadas, 31,84% (n=85) apresentaram uma ocorrência de GRP, sendo que a média de idade para ocorrência é de 79,54 dias (mínimo: 15 dias; máximo: 189 dias) (**Tabela 1**). As descrições da amostra por variáveis da criança, maternas, paternas e socioeconômicas estão na **Tabela 1**.

A prevalência de excesso de peso infantil entre 4 e 7 anos de idade, considerando a avaliação pelo indicador de escore-z de IMC por idade foi de 14,98% (n=40) e a sua ocorrência apresenta-se em aumento a cada idade avaliada (**Tabela 1**), sendo que aos 4, 5, 6 e 7 anos as prevalências de excesso de peso foram 1,75%, 4,69%, 21,21% e 31,91%, respectivamente.

Ao se analisar a trajetória da média de IMC de acordo com as categorias de ganho rápido de peso, observou-se que o comportamento da trajetória foi similar até os 75 dias de vida, porém, as crianças com a presença do ganho rápido de peso experimentaram uma curva de trajetória da média de IMC mais alta após essa idade até os 5 anos e depois adquirindo novamente um valor maior aos 7 anos de idade (**figura 3 e tabela 2**). Considerou-se que houve diferença estatisticamente significativa pela análise de variância de dois fatores e pelas medidas de comparações múltiplas de Bonferroni (p-valor<0,05) nos períodos ao nascer, no 3° mês (76 a 105 dias de vida), 4° mês (106 a 135 dias de vida), 5° mês (136 a 165 dias de vida), 6° mês (166 a 196 dias de vida), 4 anos, 6 anos e 7 anos de idade entre os grupos sem GRP e com GRP.

Na **figura 4** são apresentadas as frequências de crianças com excesso de peso e ganho rápido de peso simultaneamente na coorte. A proporção de crianças com ganho

rápido de peso e excesso de peso aumentou de forma importante, passando de 0% aos 4 anos para 13% aos 7 anos.

DISCUSSÃO

As crianças com ganho rápido de peso apresentaram a curva de trajetória da média de IMC maior do que as crianças que não apresentaram o ganho rápido de peso, sendo as médias de IMC maiores ao nascer, no 3º mês, 4º mês, 5º mês, 6º mês, 4 anos, 6 anos e 7 anos de idade. Além disso, foi possível observar um aumento da proporção de crianças com GRP e excesso de peso de forma importante aos 7 anos de idade, mostrando que os efeitos do GRP sobre o aumento do IMC podem aparecer relativamente tardios como já mostrados em outro estudo (LI; LIN; CHIANG, 2020).

A incidência acumulada de ganho rápido de peso no presente estudo de coorte foi de 31,84% entre o nascimento aos seis meses de vida. Em outros dois estudos brasileiros o GRP foi de 61,2% entre o nascimento aos 2 anos de vida (SACCO et al., 2013) e de 36,8% entre o nascimento e as idades de 24 a 35 meses (LOURENÇO et al., 2018). Globalmente o ganho rápido de peso apresenta grande variabilidade na população infantil e foi estimado entre 12,5% e 54,2% (ZHENG et al., 2018).

O GRP não deve ser encarado apenas como um evento fisiológico compensatório em crianças nascidas com baixo peso ou pequenas, como forma de recuperação ao peso adequado para a idade (ONG et al., 2000). Diversos estudos mostram que o ganho rápido de peso não se restringe somente a crianças com baixo peso ou nascidas pequenas para a idade gestacional (KARAOLIS-DANCKERT et al., 2006; ZHENG et al., 2018; LI; LIN; CHIANG, 2020). Podemos citar como fator de risco para o ganho rápido de peso os aspectos maternos (ONG et al., 2000), incluindo o baixo peso materno ao nascer (ONG et al., 2000), socioeconômicos (LOURENÇO et al., 2018) e infantis (MIHRSHAHI et al., 2011), como o uso de fórmula infantil (MIHRSHAHI et al., 2011). A duração de aleitamento materno, independentemente de ser exclusivo ou não, ainda é apontado como fator de prevenção tanto para o GRP (MIHRSHAHI et al., 2011; LOURENÇO et al., 2018), quanto para a obesidade infantil (MIHRSHAHI et al., 2011).

Apesar das variações da ocorrência do GRP nas diversas populações (ZHENG et al., 2018), os resultados apresentados na literatura são consistentes em relacionar a sua ocorrência ao aumento do IMC infantil, bem como nos desfechos futuros de sobrepeso e obesidade.

Diversos estudos confirmam os resultados mostrados neste estudo, inclusive alguns mostram uma trajetória de IMC com maior intensidade de aumento médio ao longo do tempo em crianças com GRP quando comparadas com àquelas que não apresentaram o GRP. Na coorte de crianças do Reino Unido, a qual avaliou a trajetória de IMC infantil na presença ou ausência de ganho rápido de peso, mostrou que as crianças que apresentaram ganho rápido de peso entre o nascimento aos 3 anos de idade, independente da classificação de peso ao nascer, apresentaram uma associação a um ganho de IMC mais acelerado entre 5 e 14 anos de idade (LU; PEARCE; LI, 2020), indicando seus efeitos de longo prazo. Um estudo longitudinal em Taiwan acompanhou a trajetória da prevalência de excesso de peso entre nascimento aos 6 meses, 6 a 12 meses, 12 a 18 meses e 18 a 24 meses e demonstrou a trajetória maior nas crianças que haviam apresentado o ganho rápido de peso, com risco significativamente superior para o excesso de peso entre as idades de 36 meses, 66 meses e 8 anos quando havia ocorrência do ganho rápido de peso antes dos dois anos de idade (LI; LIN; CHIANG, 2020). Outro estudo de coorte desde o nascimento realizado na Espanha demonstrou que as crianças com ganho rápido de peso, ocorrido no primeiro semestre de vida, apresentaram uma trajetória de escore-z de IMC por idade e peso por idade entre o nascimento aos 72 meses de vida significativamente maior do que as crianças sem o ganho rápido de peso (FLORES-BARRANTES et al., 2020). Na Alemanha, o estudo de coorte DONALD (*Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study*) destacou que a trajetória de escore-z de IMC de crianças entre o nascimento aos 7 anos de idade, nascidas com peso adequado para a idade gestacional, foi significativamente maior em crianças que apresentaram GRP entre o nascimento aos 2 anos de vida, quando comparado àquelas que não apresentaram ganho rápido de peso (KARAOLIS-DANCKERT et al., 2006).

Neste estudo foi mostrado, adicionalmente, que a proporção de crianças com GRP e excesso de peso simultaneamente aumentou nos 4 e 7 anos. Em 2006 um estudo de revisão sistemática apontava a relação positiva entre o GRP do nascimento aos 2 anos de vida e risco de excesso de peso (ONG; LOOS, 2006) e em 2018 uma revisão sistemática e metanálise de Zheng e colaboradores reforçou o achado e demonstrou que crianças que apresentaram o GRP entre o nascimento até 2 anos de idade tinham 3,66 vezes a chance de terem excesso de peso tanto ainda na infância, quanto na vida adulta (ZHENG et al., 2018). Outros estudos atuais também confirmam essa relação (LI; LIN; CHIANG, 2020; LU; PEARCE; LI, 2020).

Além dos recentes achados na literatura comprovarem o impacto do ganho rápido de peso sobre o IMC e excesso de peso na infância, os resultados mostram também os efeitos sobre medidas de adiposidade mais diretas. Os estudos mostraram associação entre o ganho rápido de peso e o percentual de gordura corporal (ONG et al., 2000; KARAOLIS-DANCKERT et al., 2006; SACCO et al., 2013; ZHENG et al., 2018), massa adiposa total (ONG et al., 2000; ZHENG, 2018), maior circunferência da cintura (ONG et al., 2000; SACCO et al., 2013), incluindo a gordura abdominal e visceral (ZHENG et al., 2018). As evidências do ganho rápido de peso impactar no excesso de peso ainda na infância e na vida adulta podem ter seus efeitos no risco moderadamente aumentado de diabetes e doença coronariana na idade adulta (LLEWELLYN et al., 2016).

Este estudo mostrou o comportamento da média de IMC ao longo do tempo na presença ou ausência do ganho rápido de peso. O desenvolvimento do excesso de peso no grupo com ganho rápido de peso ocorre entre os primeiros 2 anos de vida, porém apresenta-se superior quando o GRP ocorre entre o nascimento e 1 ano de idade (ZHENG et al., 2018). O ganho rápido de peso nos primeiros dois anos de vida é um forte fator para o desfecho de excesso de peso futuro (ZHENG et al., 2018; LI; LIN; CHIANG, 2020). Li e colaboradores (2020) defendem que, diante da diversidade dos estudos que apontam a relação entre o ganho rápido de peso na infância e o excesso de peso futuro, ao invés de focar em encontrar o ponto único que os relacionam, a triagem de acompanhamento contínuo seria uma ferramenta útil (LI; LIN; CHIANG, 2020).

Este estudo, até o momento ao nosso conhecimento, parece ser o primeiro a descrever a trajetória da média de IMC em crianças brasileiras com ganho rápido de peso. Além disso, por ser um estudo de coorte, foi possível obter informações e avaliar as crianças em vários pontos no tempo, além de uma avaliação para o desfecho entre 4 e 7 anos de idade. Apesar da ausência de testes estatísticos mais robustos, tais como modelos regressivos de trajetórias, o comportamento do IMC em crianças com ganho rápido de peso é um achado considerado relativamente consolidado na literatura científica da área e, além do efeito do ganho rápido de peso poder se apresentar mais tardiamente, em idades acima de 7 anos, como mostrado em uma coorte de crianças inglesas (LU; PEARCE; LI, 2020).

Em relação às limitações do estudo podemos citar o número amostral relativamente pequeno que não permite grande variabilidade de variáveis citadas como determinantes, tais como a prematuridade ou do baixo peso ao nascer, e potencialmente o número relativamente grande de perdas de crianças na coorte poderia diminuir o poder

da amostra, entretanto, apesar disso, os resultados são bastante próximos ao registrados na literatura mais atualizada. Além disso, ressalta-se que o uso do IMC como parâmetro de desfecho é uma medida mais genérica de adiposidade e não permite diferenciação da massa adiposa dos demais componentes da composição corporal (LU; PEARCE; LI, 2020), porém além dos estudos referenciais descritos sustentarem essa relação com IMC, outros evidenciam também a relação do ganho rápido de peso com o aumento dos parâmetros de gordura corporal.

CONCLUSÃO

Foi possível observar neste estudo de coorte que as crianças que apresentaram GRP entre o nascimento aos 6 meses de vida tinham uma trajetória da média de IMC maiores ao longo da infância, em relação àquelas que não apresentaram o GRP, com diferenças significativas em alguns pontos avaliados. Apesar da ausência de testes estatísticos robustos, nosso estudo descreveu também a dupla ocorrência de GRP e excesso de peso em cada idade avaliada, sendo uma sugestão para aplicações em estudos futuros.

Faz-se importante o controle dos fatores de risco para o ganho rápido de peso desde o pré-natal, pós-parto e puericultura, em destaque nos primeiros 2 anos de vida, diante das consequências associadas descritas. O acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil no Brasil já faz parte das medidas de saúde pelo preenchimento da Caderneta de Saúde Infantil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020), sendo uma medida simples incluir o indicador de ganho rápido de peso e consequente adoção de medidas de prevenção e cuidado individuais que podem ser de simples aplicação na Caderneta de Saúde Infantil.

Referências

FLORES-BARRANTES, P.; IGUACEL, I.; IGLESIA-ALTABA, I.; MORENO, L.A.; RODRÍGUEZ, G. Rapid Weight Gain, Infant Feeding Practices, and Subsequent Body Mass Index Trajectories: The CALINA Study. **Nutrients**, v.12, n.10, p.1-14, 2020.

DOI: 10.3390/nu12103178. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7603162/>

KARAOLIS-DANCKERT, N.; BUYKEN, A.E.; BOLZENIUS, K.; FARIA C.P.; LENTZE, M.J.; KROKE, A. Rapid growth among term children whose birth weight was appropriate for gestational age has a longer lasting effect on body fat percentage than on body mass index. **Am J Clin Nutr.**, v.84, n.6, p. 1449-1455, 2006. DOI:

10.1093/ajcn/84.6.1449. Disponível em: <https://DOI.org/10.1093/ajcn/84.6.1449>

LLEWELLYN, A.; SIMMONDS, M.; OWEN C.G.; WOOLACOTT, N. Childhood obesity as a predictor of morbidity in adulthood: a systematic review and meta-analysis.

Obes Rev., v.17, n.1, p. 56-67, 2016. DOI: 10.1111/obr.12316. Disponível em:

<https://DOI.org/10.1111/obr.12316>

LI, Y-F.; LIN, S-J.; CHIANG, T-I. Timing of rapid weight gain and its effect on subsequent overweight or obesity in childhood: findings from a longitudinal birth cohort study. **BMC Pediatr.**, v.20, n.293, p. 1-8, 2020. DOI: 10.1186/s12887-020-02184-9.

Disponível em: <https://DOI.org/10.1186/s12887-020-02184-9>

LOURENÇO, A.S.N.; NERI, D.A.; KONSTANTYNER, T.; PALMA, D.; OLIVEIRA, F.L.C. Fatores associados ao ganho de peso rápido em pré-escolares frequentadores de creches públicas. **Rev. paul. pediatr.**, v.36, n.3, p.292-300, 2018. Disponível em:

<https://DOI.org/10.1590/1984-0462/;2018;36;3;00012>

LU, Y.; PEARCE, A.; LI, L. Weight gain in early years and subsequent body mass index trajectories across birth weight groups: a prospective longitudinal study. **Eur J Public Health.**, v.30, n.2, p. 316-322, 2020. DOI: 10.1093/eurpub/ckz232. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7183364/pdf/ckz232.pdf>

MIHRSHAHI, S.; BATTISTUTTA, D.; MAGAREY, A.; DANIELS, L.A.

Determinants of rapid weight gain during infancy: baseline results from the NOURISH randomised controlled trial. **BMC Pediatr.**, v.11, p.99, 2011. DOI: 10.1186/1471-2431-11-99. Disponível em: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2431-11-99.pdf>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Atlas da Obesidade Infantil no Brasil**. Versão preliminar. Brasília – DF: 2019. Disponível em:

http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/dados_atlas_obesidade.pdf

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Coordenação de Saúde da Criança e Aleitamento Materno. **Caderneta da Criança: Passaporte para Cidadania – Menino**. 2ª Edição. 2020. Disponível em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderneta_crianca_menino_2ed.pdf

ONG, K.K.L. et al. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. **BMJ.**, v.320, p. 967-971, 2000. DOI: 10.1136/bmj.320.7240.967. Disponível em: <https://DOI.org/10.1136/bmj.320.7240.967>.

ONG, K.K.; LOOS, R.J. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. **Acta Paediatr.**, v.95, n.8, p. 904-908, 2006. DOI: 10.1080/08035250600719754. Disponível em: <https://DOI.org/10.1080/08035250600719754>

SACCO, M.R.; de CASTRO, N.P.; EUCLYDES, V.L.V.; SOUZA, J.M.; RONDO, P.H.C. Birth weight, rapid weight gain in infancy and markers of overweight and obesity in childhood. **Eur J Clin Nutr.**, v.67, n.11, p.1147-1153, 2013. DOI: DOI:10.1038/ejcn.2013.183. Disponível em: <https://DOI.org/10.1038/ejcn.2013.183>

UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND (UNICEF), World Health Organization, International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank. **Levels and trends in child malnutrition: key findings of the 2021 edition of the joint child malnutrition estimates**. Geneva: World Health Organization, 2021. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341135>

VIEIRA, S.A. et al. Fatores associados às velocidades de ganho de peso e de comprimento nos primeiros seis meses de vida. **Cad. saúde colet.**, v.23, n.3, p.309-315, 2015. DOI: 10.1590/1414-462X201400030055. Disponível em: <https://DOI.org/10.1590/1414-462X201400030055>

VIEIRA, S.A. **Padrão alimentar, adiposidade corporal e fatores de risco Cardiometabólico em crianças de 4 a 7 anos de idade**. 2017. 160 p. Tese (Doutorado em Ciência da Nutrição). Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2017.

WENG, S.F.; REDSELL, S.A.; SWIFT, J.A.; YANG, M.; GLAZEBROOK, C.P. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. **Arch Dis Child Educ Pract Ed.**, v.97, n.12, p.1019-1026, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23109090/>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO Expert Committee**. Geneva: World Health Organization, 1995, p.424-438. (Who technical report series, 854). Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37003/WHO_TRS_854.pdf?sequence=1&isAllowed=y

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development**. Geneva: World Health Organization, 2006. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/924154693X>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Growth reference data for 5-19 year**. World Health Organization, 2007. Disponível em: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Anthro Plus for personal computers Manual: software for assessing growth and development of the world's children and adolescents**. Geneva: WHO, 2009. Disponível em: https://www.who.int/growthref/tools/who_anthroplus_manual.pdf

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Anthro for personal computers, version 3.2.2, 2011: software for assessing growth and development of the world's children**. Geneva: WHO, 2010. Disponível em: https://www.who.int/childgrowth/software/anthro_pc_manual_v322.pdf

ZHENG, M. et al. Rapid weight gain during infancy and subsequent adiposity: a systematic review and meta-analysis of evidence. **Obes Rev.**, v.19, n.3, p. 321–332, 2018. DOI: 10.1111/obr.12632. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6203317/>

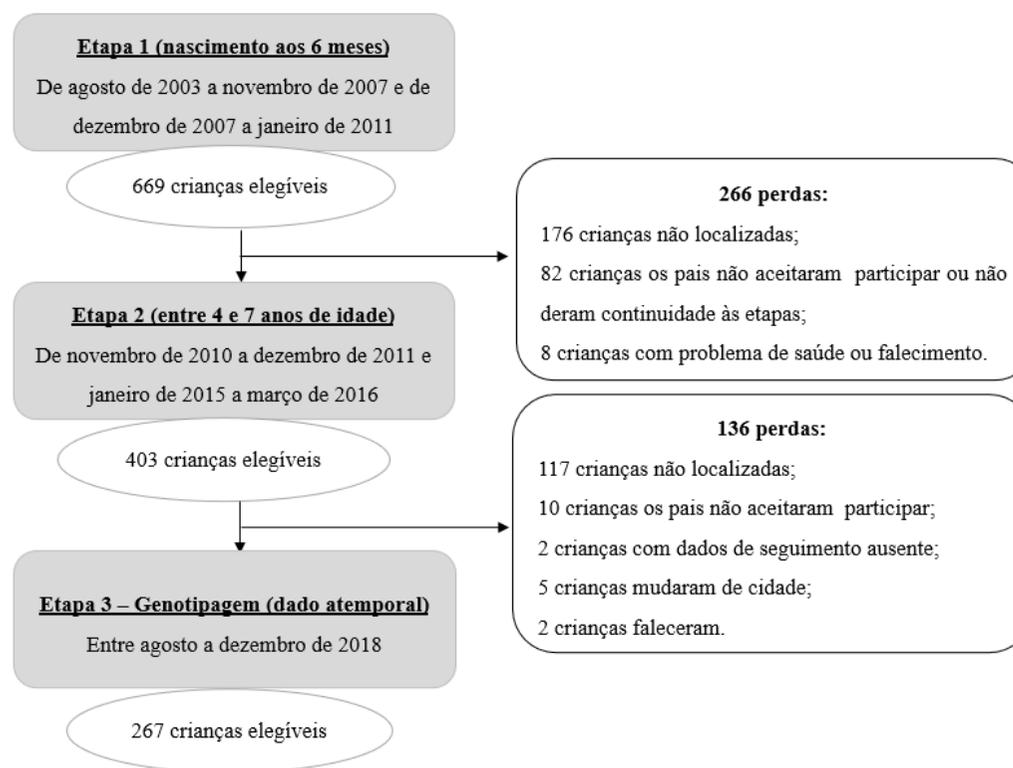


Figura 1 - Fluxograma das crianças participantes do estudo (adaptado de Vieira *et al.*, 2015).

Tabela 1 - Caracterização da amostra de segundo características da criança, parentais e socioeconômica (Viçosa, MG, Brasil).

Variáveis da criança	N (%)	Média (mínimo – máximo)
Sexo (n= 00267)		
Masculino	141 (52,81%)	-
Feminino	126 (47,19%)	-
Tipo de parto (n= 267)		
Normal	116 (43,45%)	-
Cesariana	151 (56,55%)	-
Peso ao nascer (n= 267)		3183,27 g (1860 – 4035)
Adequado e macrossomia (≥ 3000 g)	178 (66,67%)	-
Inadequado e baixo peso (< 3000 g)	89 (33,33%)	-
Ganho rápido de peso (n= 267)		
Ausência de ganho rápido de peso	182 (68,16%)	-
Presença de ganho rápido de peso	85 (31,84%)	-
Idade da ocorrência de GRP (n= 85)		79,54 dias (15 – 189)
Idade gestacional ao nascer (n= 241)		38,97 semanas (24 – 41)
37 a 42 semanas	229 (95,02%)	-
<37 semanas	12 (4,98%)	-
IMC entre 4 e 7 anos de idade (n= 267)		15,77 kg/m ² (12,3 – 23,9)
Adequado, magreza, magreza acentuada ou risco de sobrepeso	227 (85,02%)	-
Sobrepeso ou obesidade	40 (14,98%)	-
IMC – 4 anos de idade (n= 57)		15,58 kg/m ² (12,6 – 21,5)
Adequado, magreza, magreza acentuada ou risco de sobrepeso	56 (98,25%)	-
Sobrepeso ou obesidade	1 (1,75%)	-

Continuação Tabela 1

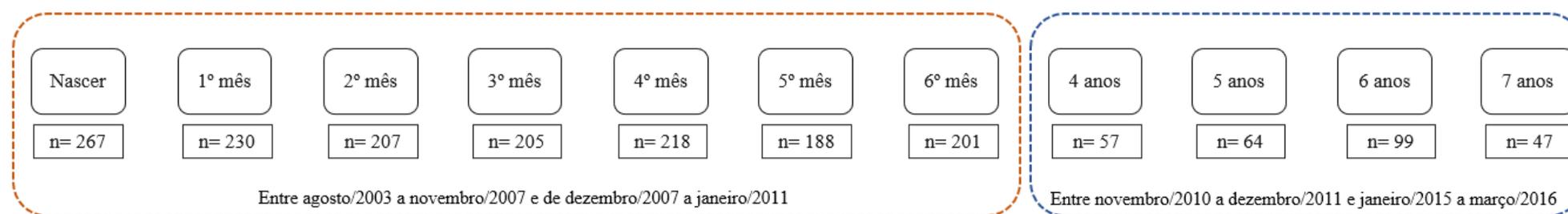
Variáveis da criança	N (%)	Média (mínimo – máximo)
IMC – 5 anos de idade (n= 64)		15,54 kg/m ² (12,4 – 22,7)
Eutrofia, magreza, ou magreza acentuada	61 (95,31%)	-
Sobrepeso ou obesidade	3 (4,69%)	-
IMC – 6 anos de idade (n= 99)		15,76 kg/m ² (12,3 – 23,9)
Eutrofia, magreza ou magreza acentuada	78 (78,79%)	-
Sobrepeso ou Obesidade	21 (21,21%)	-
IMC – 7 anos de idade (n= 47)		16,33 kg/m ² (12,7 – 21,4)
Eutrofia, magreza ou magreza acentuada	32 (68,09%)	-
Sobrepeso ou obesidade	15 (31,91%)	-
Variáveis maternas	N (%)	Média (mínimo – máximo)
Idade materna ao nascer (n= 264)		26,17 anos (14 – 45)
Adultas (≥20 anos)	223 (84,47%)	-
Adolescentes (10 a 19 anos)	41 (15,53%)	-
Idade materna aos 4 e 7 anos (n= 266)		31,96 anos (20 – 52)
<35 anos	186 (69,92%)	-
≥35 anos	80 (30,08%)	-
Número de gestações ao nascer (n= 263)		1,66 gestações (1 – 5)
1 gestação	147 (55,89%)	-
≥2 gestações	116 (44,11%)	-
Pré-natal (n= 267)		
Sim	266 (99,63%)	-
Não	1 (0,37%)	-
Fumo na gestação (n= 262)		
Não	248 (94,66%)	-
Sim	14 (5,35%)	-
Álcool na gestação (n= 262)		
Não	243 (92,75%)	-
Sim	19 (7,25%)	-

Continuação Tabela 1

Variáveis maternas	N (%)	Média (mínimo – máximo)
Estado civil ao nascer (n= 267)		
Com companheiro	198 (74,16%)	-
Sem companheiro	69 (25,84%)	-
Estado civil aos 4 e 7 anos (n= 266)		
Com companheiro	206 (77,44%)	-
Sem companheiro	60 (22,56%)	-
Trabalho fora do lar ao nascer (n= 267)		
Sim	122 (45,69%)	-
Não	145 (54,31%)	-
Trabalho fora do lar aos 4 e 7 anos (n= 265)		
Sim	187 (70,57%)	-
Não	78 (29,43%)	-
Escolaridade materna ao nascer (n= 266)		
>8 anos	159 (59,77%)	-
≤8 anos	107 (40,23%)	-
Escolaridade materna aos 4 e 7 anos (n= 259)		
>8 anos	173 (66,80%)	-
≤8 anos	86 (33,20%)	-
IMC pré gestacional (n= 259)		22,35 kg/m ² (14,96 – 38,3)
Não excessivo (≤24,99 kg/m ²)	213 (82,24%)	-
Excessivo (>24,99 kg/m ²)	46 (17,76%)	-
Ganho de peso gestacional total (n= 249)		12,38 kg (0 – 33)
Não excessivo	195 (78,31%)	-
Excessivo	54 (21,69%)	-

Continuação Tabela 1

Variáveis paternas	N (%)	Média (mínimo – máximo)
Escolaridade paterna ao nascer (n= 244)		
>8 anos	120 (49,18%)	-
≤8 anos	124 (50,82%)	-
Escolaridade paterna aos 4 e 7 anos (n= 244)		
>8 anos	117 (47,95%)	-
≤8 anos	127 (52,05%)	-
Idade paterna aos 4 e 7 anos (n= 250)		
<35 anos	122 (48,80%)	35,73 anos (21 – 60)
≥35 anos	128 (51,20%)	-
Variáveis socioeconômicas		
Renda familiar ao nascer (n= 251)		
>1 salário-mínimo	168 (66,93%)	-
≤1 salário-mínimo	83 (33,07%)	-



*O n refere-se ao número de crianças em cada mês entre o nascimento e 6 meses e em cada ano entre 4 e 7 anos.

Figura 2 – Composição da amostra do estudo.

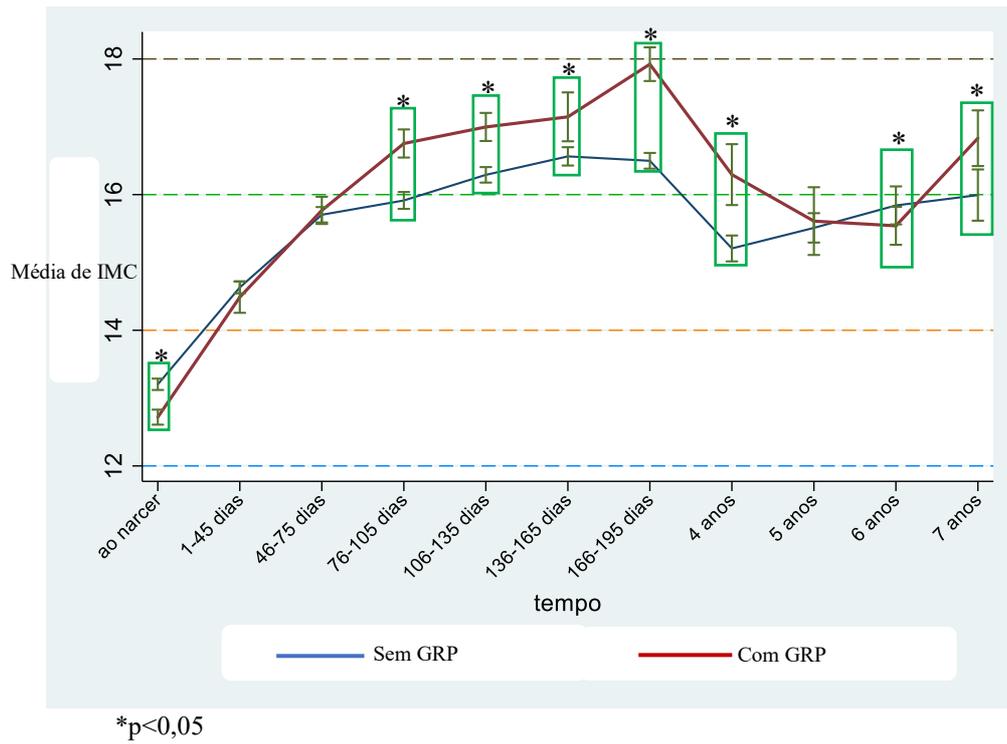


Figura 3 – Trajetória das médias de IMC infantil por grupo de ganho rápido de peso e idade.

Tabela 2 – Média de IMC infantil do nascimento aos seis meses de vida e entre 4 e 7 anos de idade de acordo com a ausência ou presença do ganho rápido de peso

		n	Média de IMC (kg/m²) (IC95%)	p-valor*
Nascer	Sem GRP	182	13,20 (12,97 – 13,43)	Referência
	Com GRP	85	12,71 (12,38 – 13,50)	< 0,0001 **
1º mês (1 – 45 dias)	Sem GRP	151	14,63 (14,37 – 14,88)	Referência
	Com GRP	79	14,48 (14,13 – 14,83)	1,0
2º mês (46 a 75 dias)	Sem GRP	135	15,70 (15,43 – 15,97)	Referência
	Com GRP	72	15,76 (15,40 – 16,13)	1,0
3º mês (76 a 105 dias)	Sem GRP	141	15,91 (15,65 – 16,17)	Referência
	Com GRP	64	16,75 (16,36 – 17,14)	< 0,0001 **
4º mês (106 a 135 dias)	Sem GRP	153	16,29 (16,03 – 16,54)	Referência
	Com GRP	65	16,99 (16,61 – 17,38)	< 0,0001 **
5º mês (136 a 165 dias)	Sem GRP	129	16,56 (16,29 – 16,83)	Referência
	Com GRP	59	17,14 (16,74 – 17,55)	< 0,0001 **
6º mês (166 a 195 dias)	Sem GRP	133	16,49 (16,22 – 16,76)	Referência
	Com GRP	68	17,92 (15,54 – 18,30)	< 0,0001 **
4 anos	Sem GRP	37	15,20 (15,69 – 15,71)	Referência
	Com GRP	20	16,29 (15,59 – 16,99)	< 0,0001 **
5 anos	Sem GRP	43	15,50 (15,03 – 15,98)	Referência
	Com GRP	21	15,60 (14,93 – 16,28)	1,0
6 anos	Sem GRP	74	15,84 (15,47 – 16,20)	Referência
	Com GRP	25	15,54 (14,91 – 16,16)	< 0,0001 **
7 anos	Sem GRP	28	15,99 (15,40 – 16,58)	Referência
	Com GRP	19	16,83 (16,11 – 17,54)	< 0,0001 **

*Método de comparações múltiplas de Bonferroni para os grupos em relação ao tempo

**Considera-se p-valor<0,05.

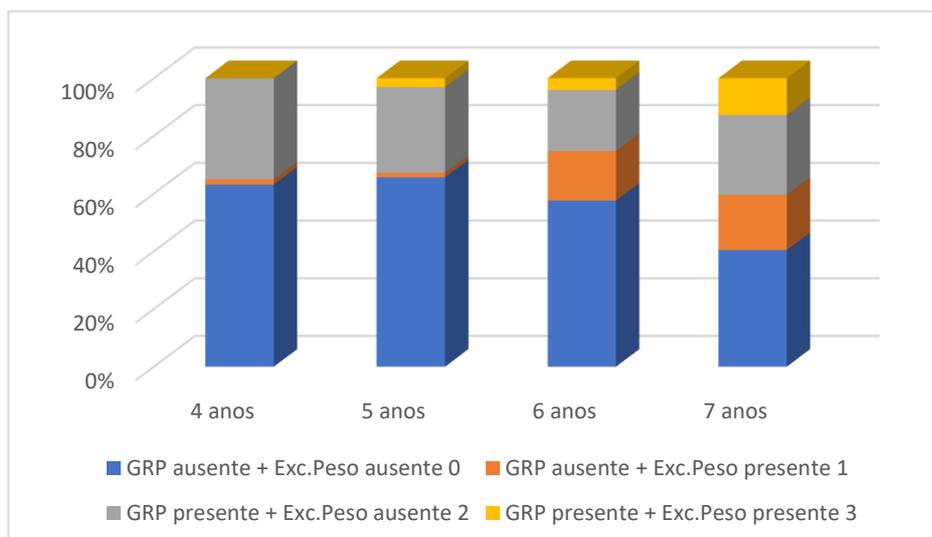


Figura 4 – Distribuição de frequências das combinações das categorias de ganho rápido de peso até 6 meses e de excesso de peso entre 4 e 7 anos de idade.

Tabela 3 – Prevalência das categorias de ganho rápido de peso e IMC entre 4 e 7 anos de idade

	4 anos	5 anos	6 anos	7 anos
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
GRP ausente + Excesso de peso ausente	36 (63,16%)	42 (65,63%)	57 (57,58%)	19 (40,43%)
GRP ausente + Excesso de peso presente	1 (1,75%)	1 (1,56%)	17 (17,17%)	9 (19,15%)
GRP presente + Excesso de peso ausente	20 (35,09%)	19 (29,69%)	21 (21,21%)	13 (27,66%)
GRP presente + Excesso de peso presente	0 (0%)	2 (3,13%)	4 (4,04%)	6 (12,77%)
	57 (100%)	64 (100%)	99 (100%)	47 (100%)

Discussão

6. Discussão

Este estudo explorou os sobre os fatores de risco e os impactos do ganho rápido de peso no período da infância. Sendo assim, foram utilizados dados de estudos transversais de países da América Latina e dados de um estudo de coorte local da cidade de Viçosa, Minas Gerais.

As práticas de acompanhamento periódico do crescimento em desenvolvimento infantil tornaram-se uma medida de saúde pública e uma das ferramentas utilizadas para esse acompanhamento são as curvas traçadas pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2006; WHO, 2007). Quando a criança não segue os padrões determinados, as consequências emergem, visto, a exemplo, que o parâmetro para a determinação da ocorrência do ganho rápido de peso foi traçado pelas informações obtidas no acompanhamento periódico infantil e pelas curvas de crescimento e desenvolvimento (ONG et al., 2000).

Identificamos entre os países da América Latina avaliados, como o Brasil, Bolívia, Colômbia e Peru, foi a relação entre a presença do ganho rápido de peso em crianças nascidas com peso normal e o aumento da chance de desenvolvimento de excesso de peso infantil. Apesar de não termos encontrado esse resultado no estudo de coorte de crianças local da cidade de Viçosa, demonstramos que a trajetória da média de IMC das crianças com ganho rápido de peso, independente do peso ao nascer, foi maior ao longo da infância até entre 4 e 7 anos, com diferenças significativas em alguns pontos avaliados no tempo.

Neste sentido, estudos confirmam os nossos achados e demonstram que, além das crianças com ganho rápido de peso apresentarem maiores chances de terem excesso de peso na infância e na vida adulta (ZHENG et al., 2018), as crianças que apresentaram o ganho rápido de peso no início da vida tinham uma trajetória de escore-z de IMC maior (FLORES-BARRANTES et al., 2020; KARAOLIS-DANCKERT et al., 2006). E, apesar do IMC ser o uma classificação mais generalista por não distinguir os compartimentos corporais, é evidenciado que as crianças com ganho rápido de peso apresentam maiores percentuais de gordura corporal, massa adiposa, gordura abdominal e visceral (ZHENG et al., 2018).

Apesar da explicação para relação entre o ganho rápido de peso infantil e o IMC e excesso de peso futuro ainda necessitar de explicações fundamentadas, entende-se que eventos nos períodos iniciais impactam futuramente. Sahoo e colaboradores (2015) destacam as consequências da obesidade na infância e levantam as principais que estão mais associadas, como diabetes, apneia do sono e doenças cardiovasculares, tornando-se comorbidades que impactam na qualidade de vida do indivíduo. Em aspectos globais, ressaltamos a ocorrência da transição epidemiológica e nutricional (SAHOO et al., 2015) e ao longo da infância a criança

ainda é exposta a outros fatores de risco para o desenvolvimento do excesso de peso, além do ambiente obesogênico (PRÉCOMA et al., 2019), agravando-se os riscos.

Os determinantes para a ocorrência do ganho rápido de peso são explorados e o presente estudo traz como diferencial a inclusão da avaliação genética para ser explorada como potencial fator de risco para o ganho rápido de peso.

Não encontramos a associação entre polimorfismos genéticos e o ganho rápido de peso e é possível levantar a primeira hipótese sobre a pouca idade das crianças e o pouco tempo para que os polimorfismos pudessem impactar diretamente na ocorrência do ganho rápido de peso ou esses resultados sejam produto de uma falta de poder da amostra.

Apesar de termos levantado a hipótese exploratória do impacto dos polimorfismos genéticos sobre o ganho rápido de peso e não conseguirmos provar, até essa idade, ainda no início da vida, prioritariamente parece que o ambiente tem maior influência em alguns desfechos infantis. Nesse contexto, no presente estudo, entre as crianças participantes da coorte PROLAC, identificamos que as crianças que nasceram com peso inadequado ou baixo peso e as crianças cujas mães apresentaram sobrepeso ou obesidade pré-gestacional tinham maior risco de ganho rápido de peso nos primeiros seis meses de vida.

Entende-se que essa relação entre o peso inadequado ou baixo peso ao nascer e o ganho rápido de peso possa ser explicada por um mecanismo fisiológico de recuperação ao peso adequado (ONG et al., 2000; NORRIS et al., 2020), como anteriormente já mencionado. É possível levantar a hipótese que os bebês nascidos com baixo peso apresentam desde o início da vida ao menos dois fatores de risco para o excesso de peso futuro, uma vez que devido ao próprio baixo peso ao nascer apresentam maior risco de ganho rápido de peso, sendo comprovadamente um fator de risco para o excesso de peso futuro (ZHENG et al., 2018).

Ademais, apesar da relação entre o excesso de peso pré-gestacional e o ganho rápido de ainda não ser explicada, sabe-se que o excesso de peso pré-gestacional é considerado como fator de risco para o excesso de peso infantil, conforme confirmado por Heslehurst e colaboradores (2019) em revisão sistemática e meta-análise (HESLEHURST et al., 2019), bem como impacta em trajetórias de IMC infantil aumentadas (HU et al., 2019), e aumento dos depósitos de gordura corporal (WHO, 2016). Estudos levantam o pressuposto dessa relação estar baseada nos genes/epigenética (WENG et al., 2012; WHO, 2016) e no estilo de vida parental (WENG et al., 2012), porém sendo ainda incerta as explicações sobre essa relação (GODFREY et al., 2017).

Cabe destacar que os determinantes encontrados para o ganho rápido de peso englobam principalmente aspectos durante os períodos pré-gestacional e gestacional e corroboram com a

necessidade de medidas de intervenção e prevenção no acompanhamento pré-natal e puericultura, como orientações sobre a ausência do uso de tabaco ao longo da vida da mulher e principalmente durante a gestação (PESCH et al., 2019), acompanhamento e controle do ganho de peso materno durante a gestação (SUBHAN et al., 2017; YANG et al., 2019), orientações sobre o manejo e importância do aleitamento materno (LINDHOLM et al., 2020; Lourenço et al., 2018), entre outros. Sugere-se também estudos exploratórios que investiguem a relação em cadeia mais complexa de causalidade entre a presença de polimorfismos, o baixo peso ao nascer e o consequente ganho rápido de peso.

Segundo Rotevatn (2020) “o início precoce durante a gravidez pode ter valor adicional, pois amplia a janela de intervenção”. Assim sendo, os profissionais da saúde, pais e o controle de aspectos contextuais podem contribuir como mediadores das intervenções de prevenção (Rotevatn et al., 2020).

Conclusão

7. Conclusão

À partir dos objetivos do estudo, direcionado ao conhecimento dos fatores de risco para o ganho rápido de peso, sejam eles individuais, contextuais, ambientais e genéticos, bem como para averiguar o impacto da ocorrência do ganho rápido de peso no IMC e excesso de peso, primeiramente, concluímos nas populações dos países estudados da América Latina, incluindo Brasil, Bolívia, Colômbia e Peru, a confirmação da associação entre a presença da ocorrência ganho rápido de peso e o desfecho de excesso de peso ainda na infância usando bases de dados representativas das populações de crianças nesses países. A partir desse panorama, investigou-se na coorte local do município de Viçosa os possíveis determinantes do ganho rápido de peso, concluindo que os polimorfismos genéticos, *FTO* (rs9939609), *MC4R* (rs17782313) e *APOA5* (rs662799) não foram associados ao ganho rápido de peso e confirmou a associação da ocorrência do ganho rápido de peso com o peso ao nascer inadequado ou baixo peso ao nascer e com sobrepeso ou obesidade materno pré-gestacional. Nessa perspectiva, ainda na coorte local de Viçosa, foi demonstrado que as crianças com ganho rápido de peso apresentavam uma trajetória da média de IMC maior ao longo da infância em relação às crianças que não apresentaram o ganho rápido de peso, reforçando os achados na literatura do impacto do ganho rápido de peso no IMC ao longo da infância e no desfecho de excesso de peso infantil.

Por fim, reforça-se a necessidade do acompanhamento pré-gestacional, gestacional e infantil, bem como a inclusão da avaliação do ganho rápido de peso no acompanhamento pediátrico, como medidas capazes de prevenção tanto da ocorrência do ganho rápido de peso, bem como do excesso de peso infantil.

Referências

Referências

As referências abaixo são referentes a Introdução, Revisão da literatura, Metodologia e Discussão.

AGOSTI, M.; TANDOI, F.; MORLACCHI, L.; BOSSI, A. Nutritional and metabolic programming during the first thousand days of life. **Pediatr Med Chir**, v.39, n.2, p.57-61, 2017. DOI: 10.4081/pmc.2017.157. Disponível em: <http://www.pediatrmedchir.org/index.php/pmc/article/view/157/152>

APPLETON, J.; RUSSELL, C.G.; LAWS, R.; FOWLER, C.; CAMPBELL, K.; DENNEY-WILSON, E. Infant formula feeding practices associated with rapid weight gain: A systematic review. **Matern Child Nutr**, v.14, n.3, p.1-14, 2018. DOI: 10.1111/mcn.12602. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6866175/>.

BRASIL. **Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança**. Ministério da Saúde, Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. Brasília: Ministério da Saúde, 2009a. 300 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnds_crianca_mulher.pdf

BRASIL. **Manual de vigilância do óbito infantil e fetal e do Comitê de Prevenção do Óbito Infantil e Fetal**. 2. ed. Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Brasília. Ministério da Saúde, 2009b. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_obito_infantil_fetal_2ed.pdf

BRASIL. **Proteger e cuidar da saúde de adolescentes na atenção básica** [recurso eletrônico]. 2. ed. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/proteger_cuidar_adolescentes_atencao_basica_2ed.pdf

BRASIL. **Vigitel Brasil 2019: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019** [recurso eletrônico]. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf

COA, R.; OCHOA, L. H. **Encuesta Nacional de Demografía y Salud - ENDSA 2008**. La Paz, Bolivia: Ministerio de Salud y Deportes, 2009. p. 453. Disponível em: [https://dhsprogram.com/pubs/pdf/FR228/FR228\[08Feb2010\].pdf](https://dhsprogram.com/pubs/pdf/FR228/FR228[08Feb2010].pdf)

DESCAMPS, O.S., TARANTINO, E., GUILMOT, P. Does *FTO* have a paradoxical effect in fetal life?. **BMC Genet.**, v.15, n.145, p.1-7, 2014. DOI: 10.1186/s12863-014-0145-0. Disponível em: <https://bmcbgenomdata.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12863-014-0145-0.pdf>

DESSAI, M.; JELLYMAN, J.K.; ROSS, M.G. Epigenomics, gestational programming and risk

of metabolic syndrome. **Int J Obes.**, v.39, n.4, p. 633-641, 2015. DOI: 10.1038/ijo.2015.13. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ijo201513>.

FATEMI, S.G.; MODJTABA, E-B.; PARVANEH, N.; ROYA, K.; MAHIN, H. Absence of Association between -1131T>C Polymorphism in the Apolipoprotein *APOA5* Gene and Pediatric Metabolic Syndrome. **Iran J Pediatr.**, v.24, n.3, p.322-329, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4276588/pdf/IJPD-24-319.pdf>

FELISBINO-MENDES, M.S. **Antropometria em mulheres e defechos reprodutivos**. 2012. 115 p. Tese (Doutorado em Enfermagem). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/GCPA-9F4GSW/1/mariana_santos_felisbino_mendes.pdf

FELDER, J.N.; EPEL, E.; COCCIA, M.; ADLER, N.; COLEMAN-PHOX, K.; BUSH, N.R. et al. Prenatal Maternal Objective and Subjective Stress Exposures and Rapid Infant Weight Gain. **J Pediatr.**, v.222, p.45-51, 2020. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.03.017. Disponível em: <https://DOI.org/10.1016/j.jpeds.2020.03.017>

FERGUSON, L.R.; CATERINA, R.; GÖRMAN, U.; ALLAYEE, H.; KOHLMEIER, M.; PRASAD, C. et al. Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition: Part 1 – Fields of Precision Nutrition. **J Nutrigenet Nutrigenomics.**, v.9, n.1, p.12–27, 2016. DOI: 10.1159/000445350. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/445350>

FLORES-BARRANTES, P.; IGUACEL, I.; IGLESIA-ALTABA, I.; MORENO, L.A.; RODRÍGUEZ, G. Rapid Weight Gain, Infant Feeding Practices, and Subsequent Body Mass Index Trajectories: The CALINA Study. **Nutrients**, v.12, n.10, p.1-14, 2020. DOI: 10.3390/nu12103178. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33080922/>.

FREEMAN, J.V.; COLE, T.J.; CHINN, S.; JONES, P.R.; WHITE, E.M.; PREECE, M.A. Cross sectional stature and weight reference curves for the UK, 1990. **Arch Dis Child.**, v.73, n.1, p.17-24, 1995. DOI: 10.1136/adc.73.1.17. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1511167/pdf/archdisch00623-0025.pdf>

GODFREY, K.M. et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. The lancet. **Lancet Diabetes Endocrinol.** v.5. n.1, p.53-64, 2017. DOI: 10.1016/s2213-8587(16)30107-3. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(16\)30107-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(16)30107-3/fulltext)

GWAS CATALOG. **The NHGRI-EBI Catalog of human genome-wide association studies**. Disponível em: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>

HAMPE, J., WOLLSTEIN, A., LU, T., FREVEL, H.J., WILL, M., MANASTER, C., SCHREIBER, S. An integrated system for high throughput TaqMan based SNP genotyping. **Bioinformatics**, v.17, n.7, p.654-655, 2001. DOI: 10.1093/bioinformatics/17.7.654. Disponível em: <https://DOI.org/10.1093/bioinformatics/17.7.654>

HARDY, R.; WILLS, A.K.; WONG, A.; ELKS, C.E.; WAREHAM, N.J.; LOOS, R.J.; ONG, K.K. Life course variations in the associations between *FTO* and *MC4R* gene variants and

body size. **Hum Mol Genet.**, v.19, p. 542-552, 2010. DOI: 10.1093/hmg/ddp504. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2798720/>

HESLEHURST, N. et al. The association between maternal body mass index and child obesity: A systematic review and meta-analysis. **PLoS Med.**, v.16, n.6, p.1-20, 2019. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002817. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6559702/>

HORVATOVICH, K.; BOKOR, S.; BARÁTH, Á.; MÁSZ, A.; KISFALI, P.; JÁROMI, L. et al. Haplotype analysis of the apolipoprotein A5 gene in obese pediatric patients. **Int J Pediatr Obes.**, v.6, n.2-2, p. e318-25, 2011. DOI: 10.3109/17477166.2010.490268.

HU, Z. et al. Maternal Metabolic Factors during Pregnancy Predict Early Childhood Growth Trajectories and Obesity Risk: the CANDLER Study. **Int J Obes.**, v.43, n.10, p. 1914-1922, 2019. DOI: 10.1038/s41366-019-0326-z. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6669102/>

HUBACEK, J.A. Review Apolipoprotein A5 fifteen years anniversary: Lessons from genetic epidemiology. **Gene**, v.592, n.1, p.193-199, 2016. DOI: 10.1016/j.gene.2016.07.070. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108956/>

ICF. **Demographic and Health Survey Interviewer's Manual**. Rockville, Maryland, United States of America: ICF, 2017.

Institute of Medicine (US) and National Research Council (NRC). **Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines**. Washington, DC: National Academies Press (US), 2009. DOI: 10.17226/12584. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32813/>

KARAOLIS-DANCKERT, N.; BUYKEN, A.E.; BOLZENIUS, K.; FARIA C.P.; LENTZE, M.J.; KROKE, A. Rapid growth among term children whose birth weight was appropriate for gestational age has a longer lasting effect on body fat percentage than on body mass index. **Am J Clin Nutr.**, v.84, n.6, p. 1449-1455, 2006. DOI: 10.1093/ajcn/84.6.1449. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17158429/>

L'ALLEMAND-JANDER, D. Clinical diagnosis of metabolic and cardiovascular risks in overweight children: early development of chronic diseases in the obese child. **Int J Obes.**, London, v. 34, p. S32-6, 2010. Supplement 2. DOI: 10.1038/ijo.2010.237. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ijo2010237>

LARQUÉ, E.; LABAYEN, I.; FLODMARK, C.; LISSAU, I.; CZERNIN, S.; MORENO, L.A., et al. From conception to infancy - early risk factors for childhood obesity. **Nat Rev Endocrinol.**, v.15, n.8, p.456-478, 2019. DOI:10.1038/s41574-019-0219-1. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41574-019-0219-1>.

LAZOPOULOU, N. et al. The combined effect of *MC4R* and *FTO* risk alleles on childhood obesity in Greece. **Hormones (Athens)**, v.14, n.1, p.126-133, 2015. DOI: 10.14310/horm.2002.1524. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.14310/horm.2002.1524.pdf>

LLEWELLYN, A.; SIMMONDS, M.; OWEN C.G.; WOOLACOTT, N. Childhood obesity as a predictor of morbidity in adulthood: a systematic review and meta-analysis. **Obes Rev.**, v.17, n.1, p. 56-67, 2016. DOI: 10.1111/obr.12316. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26440472/>.

LIMA, W.A.; GLANER, M.F.; TAYLOR, A.P. Fenótipo da gordura, fatores associados e o polimorfismo rs9939609 do gene *FTO*. **Rev. bras. cineantropom. desempenho hum.**, v.12, n.2, p.164-172, 2010. Disponível em: <https://DOI.org/10.5007/1980-0037.2010v12n2p164>

LINDHOLM, A.; BERGMAN, S.; ALM, B.; BREMANDER, A.; DAHLGREN, J.; ROSWALL, J. et al. Nutrition- and feeding practice-related risk factors for rapid weight gain during the first year of life: a population-based birth cohort study. **BMC Pediatr.**, v.20, p.507, 2020. Disponível em: <https://DOI.org/10.1186/s12887-020-02391-4>

LI, Y-F.; LIN, S-J.; CHIANG, T-l. Timing of rapid weight gain and its effect on subsequent overweight or obesity in childhood: findings from a longitudinal birth cohort study. **BMC Pediatr.**, v.20, n.293, p. 1-8, 2020. DOI: 10.1186/s12887-020-02184-9. Disponível em: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12887-020-02184-9.pdf>

LOURENÇO, A.S.N.; NERI, D.A.; KONSTANTYNER, T.; PALMA, D.; OLIVEIRA, F.L.C. Fatores associados ao ganho de peso rápido em pré-escolares frequentadores de creches públicas. **Rev. paul. pediatr.**, v.36, n.3, p.292-300, 2018. Disponível em: <https://DOI.org/10.1590/1984-0462/;2018;36;3;00012>

LU, Y.; PEARCE, A.; LI, L. Weight gain in early years and subsequent body mass index trajectories across birth weight groups: a prospective longitudinal study. **Eur J Public Health.**, v.30, n.2, p. 316-322, 2020. DOI: 10.1093/eurpub/ckz232. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31899482/>

MAGALHÃES, T.C.A. et al. Associated factors with dyslipidemia in children 4 to 7 years old. **Rev. Nutr.**, v.28, n.1, p.17-28, 2015. DOI: 10.1590/1415-52732015000100002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/pxzBLsH7LTJVDCxbSKGXyzp/?lang=pt>

MATTHEWS, E.K., WEI, J., CUNNINGHAM, S.A. Relationship between prenatal growth, postnatal growth and childhood obesity: a review. **Eur J Clin Nutr.**, v.71, n.8, p. 919–930, 2017. DOI: 10.1038/ejcn.2016.258. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ejcn2016258.pdf>

MIHRSHAHI, S.; BATTISTUTTA, D.; MAGAREY, A.; DANIELS, L.A. Determinants of rapid weight gain during infancy: baseline results from the NOURISH randomised controlled trial. **BMC Pediatr.**, v.11, p.99, 2011. DOI: 10.1186/1471-2431-11-99. Disponível em: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2431-11-99.pdf>

MILLER, S.A., DYKES, D.D., POLESKY, H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. **Nucleic Acids Res.**, v.3, n.16, p.1215, 1988. DOI: 10.1093/nar/16.3.1215. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC334765/pdf/nar00145-0424.pdf>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Atlas da Obesidade Infantil no Brasil**. Versão preliminar. Brasília – DF: 2019. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/dados_atlas_obesidade.pdf

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Coordenação de Saúde da Criança e Aleitamento Materno. **Caderneta da Criança: Passaporte para Cidadania – Menino**. 2ª Edição. 2020. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderneta_crianca_menino_2ed.pdf

MOLERES, A.; MARTINEZ, J.A.; MARTI, A. Genetics of Obesity. **Curr Obes Rep.**, v.2, n.1, p.23-32, 2013. DOI: 10.1007/s13679-012-0036-5. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13679-012-0036-5.pdf>

OJEDA, G.; ORDÓÑEZ, M.; OCHOA, L. H. **Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2010 (ENDS 2010)**. Bogotá, Colombia: Asociación Probienestar de la Familia Colombiana Profamilia, 2010. Disponível em: <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/fr246/fr246.pdf>

ONG, K.K.L. et al. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. **BMJ.**, v.320, p. 967-971, 2000. DOI: 10.1136/bmj.320.7240.967. Disponível em: <https://DOI.org/10.1136/bmj.320.7240.967>.

ONG, K.K.; LOOS, R.J. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. **Acta Paediatr.**, v.95, n.8, p. 904-908, 2006. DOI: 10.1080/08035250600719754. Disponível em: <https://DOI.org/10.1080/08035250600719754>

PERALTA-ROMERO, J.J.; GÓMEZ-ZAMUDIO, J.H.; ESTRADA-VELASCO. B.; KARAM-ARAUJO, R.; CRUZ-LÓPEZA, M. Genética de la obesidad infantil. **Rev Med Inst Mex Seguro Soc.**, v.52, n. 1, p.S78- S87, 2014. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2014/ims141n.pdf>

PERU. **Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2012 (ENDES, 2012)**. Lima: Instituto Nacional de Estadística e Informática, 2012. Disponível em: <http://proyectos.inei.gob.pe/web/biblioineipub/bancopub/est/lib1075/index.html>

PESCH, M.H.; PONT, C.M., LUMENG, J.C.; MCCAFFERY, H.; TAN, C.C. Mother and Infant Predictors of Rapid Infant Weight Gain. **Clin Pediatr (Phila)**., v.58, n.14, p.1515-1521, 2019. DOI: 10.1177/0009922819877875. Disponível em: <https://DOI.org/10.1177/0009922819877875>

PRÉCOMA, D.B., OLIVEIRA, G.M.M., SIMÃO, A.F., DUTRA, O.P., COELHO, O.R., IZAR M.C.O., et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. **Arq Bras Cardiol.**, v.113, n.4, p.787-891, 2019. Doi: DOI: 10.5935/abc.20190204. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/portugal/abc/portugues/aop/2019/aop-diretriz-prevencao-cardiovascular-portugues.pdf>

REUTER, C.P. et al. Overweight and Obesity in Schoolchildren: Hierarchical Analysis of Associated Demographic, Behavioral, and Biological Factors. **J Obes.**, v.2018, n. 6128034, p.1-6, 2018. DOI: 10.1155/2018/6128034. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6145315/>

REUTER, E.M., REUTER, C.P., SILVEIRA, J.F.C., CARROLL, S., HOBKIRK, J.P., TODENDI, P.F., et al. *FTO* gene polymorphism and longitudinal changes in nutritional/obesity status in children and adolescents: Schoolchildren's health cohort study. **Eur J Pediatr.**, v.180, n.11, p.3325-3333, 2021. DOI: 10.1007/s00431-021-04120-0. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34021399/>

RESENDE, C.M.M.; SILVA, H.A.M.; CAMPELLO, C.P.; FERRAZ, L.A.A.; LIMA, E.L.S.; BESERRA, M.A., et al. Polymorphisms on rs9939609 *FTO* and rs17782313 *MC4R* genes in children and adolescent obesity: A systematic review. **Nutrition**, v.91-91, n.11474, p.1-21, 2021. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111474. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111474>

RIVERA, J.A.; DE COSSÍO, T.G.; PEDRAZA, L.S.; ABURTO, T.C.; SÁNCHEZ, T.G.; MARTORELL, R. Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. **Lancet Diabetes Endocrinol.**, v.2, p.321-332, 2014. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70173-6. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(13\)70173-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(13)70173-6/fulltext)

ROTEVATN, T.A.; OVERGAARD, C.; MELENDEZ-TORRES, G.J.; MORTENSEN, R.N.; ULLITS L.R., HØSTGAARD, A.M.B. et al. Infancy weight gain, parental socioeconomic position, and childhood overweight and obesity: a Danish register-based cohort study. **BMC Public Health**, v.19, n.1, p.1209, 2019. DOI: 10.1186/s12889-019-7537-z. Disponível em: <https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12889-019-7537-z.pdf>

SAHOO, K., SAHOO, B., CHOUDHURY, A.K., SOFI, N.Y., KUMAR, R., BHADORIA, A.S. Childhood obesity: Causes and consequences. **J Family Med Prim Care.**, v.4, n.2, p. 187-92, 2015. DOI: 10.4103/2249-4863.154628. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4408699/>

SILVA, T.E.R.; ANDRADE, N.L.; CUNHA, D.O.; LEÃO-CORDEIRO, A.B.; VILANOVA-COSTA, C.A.S.T.; SILVA, A.M.T.C. The *FTO* rs9939609 polymorphism and obesity risk in teens: Evidence-based meta-analysis. **Obes Res Clin Pract.**, v.12, n.5, p. 432-437, 2018. DOI: 10.1016/j.orcp.2018.08.001. Disponível em: <https://DOI.org/10.1016/j.orcp.2018.08.001>

SIMÕES, C.F., et al. Prevalence of weight excess in Brazilian children and adolescents: a systematic review. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum.**, v.20, n.4, p.517-531, 2018. DOI: 10.5007/1980-0037.2018v20n4p517. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcdh/a/55RspBzPZWB4QMFX4PwZ7VB/?lang=en>

SUÁREZ-SÁNCHEZ, F. et al. *APOA5* and *APOA1* polymorphisms are associated with triglyceride levels in Mexican children. **Pediatr Obes.**, v.12, n.4, p. 330-336, 2017. DOI: 10.1111/ijpo.12147.

SUBHAN, F.B.; COLMAN, I.; MCCARGAR, L.; BELL, R.C, et al. Higher Pre-pregnancy BMI and Excessive Gestational Weight Gain are Risk Factors for Rapid Weight Gain in Infants. **Matern Child Health J.**, v.21, n.6, p.1396-1407, 2017. DOI: 10.1007/s10995-016-2246-z.

TANG, Y.; JIN, B.; ZHOU, L.; LU, W. MeQTL analysis of childhood obesity links epigenetics with a risk SNP rs17782313 near *MC4R* from meta-analysis. **Oncotarget**, v.8, n.2, p.2800-2806, 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.13742. Disponível em: <https://DOI.org/10.18632/oncotarget.13742>

TEMPONI, H.R. **Fatores associados a desfechos nutricionais em mães e crianças da América Latina**. 2020. 114 p. Tese (Doutorado em Enfermagem). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2020. Disponível em: <http://www.enf.ufmg.br/pos/defesas/763D.PDF>

TWYMAN, R. **Mutation or polymorphism?** Wellcome Trust. 2003. Disponível em: http://genome.wellcome.ac.uk/doc_WTD020780.html

TODENDI, P.F., MARTÍNEZ, J.A., REUTER, C.P., KLINGER, E.I., FIEGENBAUM, M., VALIM, A.R.M. Influence of *FTO* (Fat mass and obesity) gene and parental obesity on Brazilian children and adolescents adiposity. **J Pediatr Endocrinol Metab.**, v.33, n.8, p. 975–982, 2020. DOI: 10.1515/jpem-2019-0594.

UNITED NATIONS CHILDREN’S FUND (UNICEF), World Health Organization, International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank. **Levels and trends in child malnutrition: key findings of the 2021 edition of the joint child malnutrition estimates**. Geneva: World Health Organization, 2021. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341135>

VIEIRA, S.A. **Influência das velocidades de ganho de peso e comprimento nos primeiros seis meses de vida no estado nutricional, composição corporal e perfil lipídico de crianças de 4 a 7 anos de idade**. 2012. 146 p. Dissertação (Mestrado em Ciência da Nutrição). Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2012.

VIEIRA, S.A. **Padrão alimentar, adiposidade corporal e fatores de risco Cardiometabólico em crianças de 4 a 7 anos de idade**. 2017. 160 p. Tese (Doutorado em Ciência da Nutrição). Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2017.

VILELLA, M.; COSTA, G.N.O.; BARRETO, M.L.; FIGUEREDO, C.A.; ALCANTRANEVES, N.M., et al. Effect of dietary consumption as a modifier on the association between *FTO* gene variants and excess body weight in children from an admixed population in Brazil: the Social Changes, Asthma and Allergy in Latin America (SCAALA) cohort study. **Br J Nutr.**, v.117, n.11, p.1503-15, 2017. DOI: 10.1017/S0007114517001386. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/25737>.

WENG, S.F.; REDSELL, S.A.; SWIFT, J.A.; YANG, M.; GLAZEBROOK, C.P. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. **Arch Dis Child Educ Pract Ed.**, v.97, n.12, p.1019-1026, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23109090/>

WEST, B.T., BERGLUND, P., HEERINGA, S.G. A closer examination of subpopulation analysis of complex-sample survey data. **Stata Journal.**, v.8, n.4, p.520-531, 2008. DOI: 10.1177/1536867X0800800404. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1536867X0800800404>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO Expert Committee.** Geneva: World Health Organization, 1995, p.424-438. (Who technical report series, 854). Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37003/WHO_TRS_854.pdf?sequence=1&isAllowed=y

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development.** Geneva: World Health Organization, 2006. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/924154693X>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Growth reference data for 5-19 year.** World Health Organization, 2007. Disponível em: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Training course on child growth assessment.** Geneva: World Health Organization. Geneva: World Health Organization, 2008. Disponível em: <http://www.who.int/childgrowth/training/en/>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Anthro Plus for personal computers Manual: software for assessing growth and development of the world's children and adolescents.** Geneva: World Health Organization, 2009. Disponível em: https://www.who.int/growthref/tools/who_anthroplus_manual.pdf

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Anthro for personal computers, version 3.2.2, 2011: software for assessing growth and development of the world's children.** Geneva: World Health Organization, 2010. Disponível em: https://www.who.int/childgrowth/software/anthro_pc_manual_v322.pdf

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Report of the Commission on Ending Childhood Obesity.** Geneva: World Health Organization, 2016. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241510066>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guideline: protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services.** Geneva: World Health Organization, 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487819/>

WU, Y.Y.; LYE, S.; BRIOLLAIS, L. Early Life and Obesity: The role of early life growth development, the *FTO* gene and exclusive breastfeeding on child BMI trajectories. **Int J Epidemiol.**, v.46, n.5, p. 1512–1522, 2017. DOI: 10.1093/ije/dyx081. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5837350/>

YANG, S.; MEI, H.; YANG, Y.; LI, N.; TAN, Y. et al. Risks of maternal prepregnancy overweight/obesity, excessive gestational weight gain, and bottle-feeding in infancy rapid weight gain: evidence from a cohort study in China. **Sci China Life Sci.**, v.62, n.12, p. 1580–1589, 2019. DOI: 10.1007/s11427-018-9831-5.

YU, K.; LI, L.; ZHANG, L.; GUI, L.; WANG, C. Association between *MC4R* rs17782313 genotype and obesity: a meta-analysis. **Gene**, v.733, n. 144372, 2020. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144372. Disponível em: <https://DOI.org/10.1016/j.gene.2020.144372>

ZHENG, M. et al. Rapid weight gain during infancy and subsequent adiposity: a systematic review and meta-analysis of evidence. **Obes Rev.**, v.19, n.3, p. 321–332, 2018. DOI: 10.1111/obr.12632. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6203317/>

ZHU, W-F.; WANG, C-L.; LIANG, L.; SHEN, Z.; FU, J-F.; LIU, P-N., et al. Triglyceride-raising *APOA5* genetic variants are associated with obesity and non-HDL-C in Chinese children and adolescents. **Lipids Health Dis.**, v.13, n.93, p.1-7, 2014. DOI: 10.1186/1476-511X-13-93. Disponível em: <https://lipidworld.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1476-511X-13-93.pdf>

Anexos

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O(A) participante _____, sob sua responsabilidade, está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “**Determinantes genéticos, ambientais e consumo alimentar de desfechos de peso e composição corporal em duas coortes de crianças desde o nascimento até 7 anos**”. Nesta pesquisa pretendemos investigar a influência de algumas alterações genéticas sobre o risco de desenvolvimento de obesidade através da coleta de saliva. O motivo que nos leva a estudar sobre essas alterações genéticas é que a obesidade pode aumentar o risco de desenvolvimento de vários agravos à saúde, como diabetes e hipertensão arterial, sendo necessário conhecer os possíveis fatores de risco para que os profissionais da saúde e a família possam atuar na prevenção. Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: a criança será orientada a bochechar previamente 100 ml de água e, após isso, será feita a coleta da saliva. Para coletar a saliva, o profissional do projeto passará uma escovinha na face interna das bochechas da criança em movimentos circulares, sendo este um procedimento rápido e indolor.

Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em possível desconforto da criança durante a realização coleta da saliva, que será minimizado pelo pesquisador respeitando a vontade da criança e utilizando as técnicas adequadas.

A pesquisa contribuirá para o conhecimento sobre o perfil genético da criança associado à obesidade, como um adicional que pode influenciar o estado nutricional da criança, sendo um benefício caracterizado pela pesquisa para a criança participante.

Para participar deste estudo, o voluntário sob sua responsabilidade, não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, diante de eventuais danos, identificados e comprovados, decorrentes da pesquisa, ele tem assegurado o direito à indenização. O(A) participante tem garantida plena liberdade de recusar-se a participar ou o(a) Sr.(a) de retirar seu consentimento e interromper a participação do voluntário sob sua responsabilidade, em qualquer fase da pesquisa, sem necessidade de comunicado prévio. A participação dele(a) é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido(a) pelo pesquisador. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição e do participante quando finalizada. O(A) participante não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar. O nome ou o material que indique a participação do voluntário não serão liberados sem a sua permissão.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no “Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa” e a outra será fornecida ao Sr.(a).

Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de “cinco anos” após o término da pesquisa. Depois desse tempo, os mesmos serão destruídos.

Os pesquisadores tratarão a identidade do participante com padrões profissionais de sigilo e confidencialidade, atendendo à legislação brasileira, em especial, à Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e utilizarão as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

Eu, _____, contato _____, responsável pelo participante _____, autorizo sua participação e declaro que fui informado(a) dos objetivos da pesquisa “**Determinantes genéticos, ambientais e consumo alimentar de desfechos de peso e composição corporal em duas coortes de crianças desde o nascimento até 7 anos**” de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer minhas dúvidas.

Nome do Pesquisador Responsável: Sylvia do Carmo Castro Franceschini

Endereço: Av. PH Rolfs, s/n, Departamento de Nutrição e Saúde, Campus Universitário, Viçosa – MG.

Telefone: 31 3899 3743

E-mail: sylvia@ufv.br

Em caso de discordância ou irregularidades sob o aspecto ético desta pesquisa, você poderá consultar:
CEP/UFV – Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

Universidade Federal de Viçosa - Edifício Arthur Bernardes, piso inferior. Av. PH Rolfs, s/n – Campus Universitário. Cep: 36570-900 Viçosa/MG

Telefone: (31)3899-2492 – E-mail: cep@ufv.br - www.cep.ufv.br

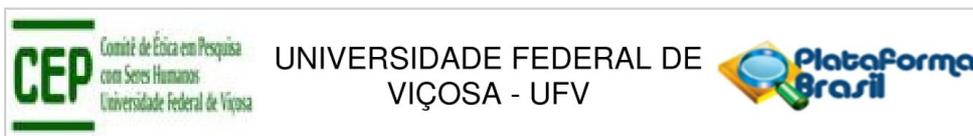
Viçosa, _____ de _____ de 20____.

Assinatura do Responsável Legal pelo Participante

Assinatura do Pesquisador

Anexo II

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFV – PROLAC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação do padrão alimentar com alterações metabólicas e de composição corporal em crianças de 4 a 7 anos de idade

Pesquisador: Sylvia do Carmo Castro Franceschini

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 37866814.3.0000.5153

Instituição Proponente: Departamento de Nutrição e Saúde

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 892.476

Data da Relatoria: 09/12/2014

Apresentação do Projeto:

O projeto trata-se de um estudo epidemiológico observacional do tipo transversal, tendo como unidade de estudo o indivíduo. Serão avaliadas crianças com idades entre 4 e 7 anos que foram acompanhadas pelo Programa de Apoio à Lactação (PROLAC) nos primeiros meses de vida. Para avaliação dos fatores de risco cardiometabólicos nas crianças serão realizadas as seguintes avaliações: aplicação de questionários, realização de exames bioquímicos, avaliação antropométrica e de composição corporal (incluindo a utilização do DEXA). As crianças serão submetidas às avaliações citadas em um único momento. Todas as crianças receberão retorno das avaliações realizadas, através de atendimento nutricional individualizado.

Objetivo da Pesquisa:

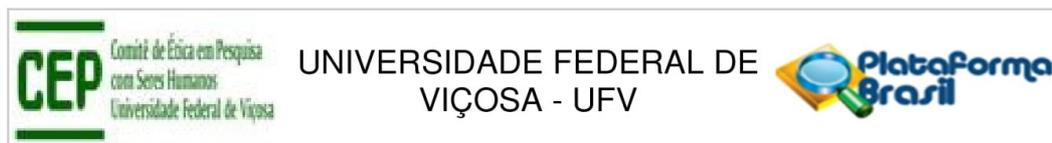
Objetivo Primário:

Avaliar a associação entre o padrão alimentar e as alterações metabólicas e de composição corporal em crianças de 4 a 7 anos de idade do município de Viçosa, Minas Gerais.

Objetivo Secundário:

- Determinar o padrão alimentar da população estudada;
- Caracterizar a população estudada quanto aos parâmetros antropométricos, de composição e

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Edifício Arthur Bernardes, piso inferior
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 36.570-900
UF: MG **Município:** VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 **Fax:** (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 892.476

distribuição da gordura corporal, hábitos alimentares, estilo de vida e parâmetros clínicos e metabólicos;
 -Verificar a associação independente entre padrão alimentar e alterações metabólicas, no estado nutricional, composição corporal e pressão arterial da população estudada;
 -Identificar os melhores pontos de corte para perímetro da cintura e percentual de gordura corporal na predição do risco para alterações metabólicas na população estudada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores os riscos são mínimos, sendo relacionados ao desconforto do responsável pela criança durante a aplicação dos questionários, mas que será minimizado pelo pesquisador, que fará a entrevista em local reservado e em curto tempo. Além disso, o desconforto da criança durante a realização das medidas corporais e coleta de sangue será minimizado pelo pesquisador, que obterá as medidas em local fechado e adequado, de forma individual, respeitando a vontade da criança e utilizando as técnicas adequadas. Durante a coleta de sangue serão tomadas medidas de prevenção para garantir a segurança e saúde dos participantes. Para tanto, a coleta de sangue será realizada por profissional técnico treinado do Laboratório de Análises Clínicas da UFV e serão utilizados materiais descartáveis e estéreis. Os benefícios incluem o conhecimento sobre o estado nutricional e de saúde da criança, a avaliação da alimentação, orientações nutricionais e acompanhamento do estado nutricional da criança.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é de grande relevância, pois visa fazer a avaliação do estado nutricional e de saúde de crianças que, ao nascer, participaram de um programa destinado aos cuidados nutricionais e estímulo a amamentação realizado no município de Viçosa, junto à UFV.

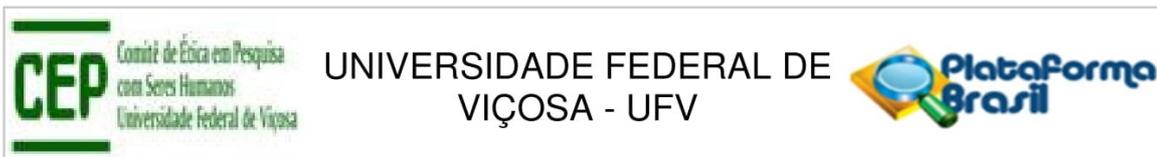
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram apresentados.

Recomendações:

Quando da coleta de dados, o TCLE deve ser elaborado em duas vias, rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa, ou por ser representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela(s) pessoa(s) por ele delegada(s), devendo as páginas de assinaturas estar na mesma folha.

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Edifício Arthur Bernardes, piso inferior
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 36.570-900
UF: MG **Município:** VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 **Fax:** (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 892.476

Não é necessário apresentar os TCLEs assinados ao CEP/UFV. Uma via deve ser mantida em arquivo pelo pesquisador e a outra é do participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Ao término da pesquisa é necessária a apresentação do Relatório Final, via notificação, e após a aprovação desse, deve ser encaminhado o Comunicado de Término dos Estudos, via notificação.

Projeto analisado durante a 10ª reunião de 2014, realizada nos dias 12 e 14 de novembro de 2014.

VICOSA, 01 de Dezembro de 2014

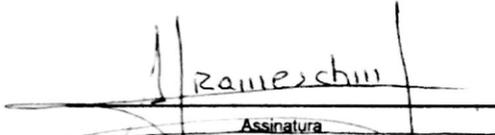
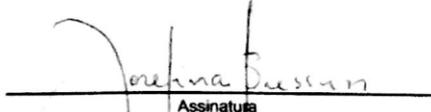
Assinado por:
Neuza Maria da Silva
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Edifício Arthur Bernardes, piso inferior
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 36.570-900
UF: MG **Município:** VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 **Fax:** (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br



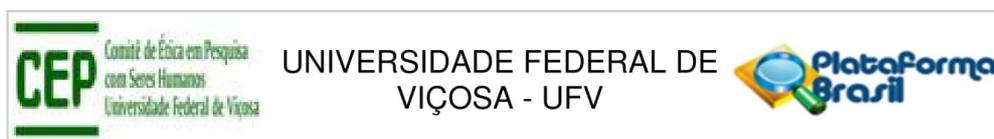
MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: Associação do padrão alimentar com alterações metabólicas e de composição corporal em crianças de 4 a 7 anos de idade		2. Número de Participantes da Pesquisa: 300	
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: Sylvia do Carmo Castro Franceschini			
6. CPF: 052.245.398-89		7. Endereço (Rua, n.º): RUA HORÁCIO BORGES, 31 SANTA CLARA VICOSA MINAS GERAIS 36570000	
8. Nacionalidade: BRASILEIRO		9. Telefone: (31) 3891-3112	10. Outro Telefone:
		11. Email: sylvia@ufv.br	
12. Cargo:			
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p> <p>Data: <u>15 / 10 / 2014</u></p> <p style="text-align: right;">  Assinatura Sylvia do Carmo C. Franceschini Professora do Departamento de Nutrição e Saúde / UFV </p>			
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
13. Nome: Universidade Federal de Viçosa - UFV		14. CNPJ:	15. Unidade/Departamento: Departamento de Nutrição e Saúde
16. Telefone: (31) 3899-2542		17. Outro Telefone:	
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p> <p>Responsável: <u>Josefina Bressan</u> CPF: <u>283.000.846-49</u></p> <p>Cargo/Função: <u>Coordenadora do PPGCN</u></p> <p>Data: <u>15 / 10 / 2014</u></p> <p style="text-align: right;">  Assinatura Prof.ª Josefina Bressan Coordenadora do Programa de Pós - Graduação em Ciência da Nutrição PPGCN/DNS/UFV </p>			
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

Anexo III

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFV – Projeto Polimorfismo.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Determinantes genéticos, ambientais e consumo alimentar de desfechos de peso e composição corporal em duas coortes de crianças desde o nascimento até 7 anos.

Pesquisador: Sylvia do Carmo Castro Franceschini

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 37866814.3.0000.5153

Instituição Proponente: Departamento de Nutrição e Saúde

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.832.590

Apresentação do Projeto:

EMENDA: Deseja-se ampliar a faixa etária do estudo para crianças e adolescentes de 4 à 14 anos. Houve um aumento considerável da prevalência de obesidade na adolescência, portanto, também torna-se importante a identificação de polimorfismos genéticos nesse grupo etário. A identificação de polimorfismos associados à obesidade pode auxiliar no tratamento e na prevenção da obesidade.

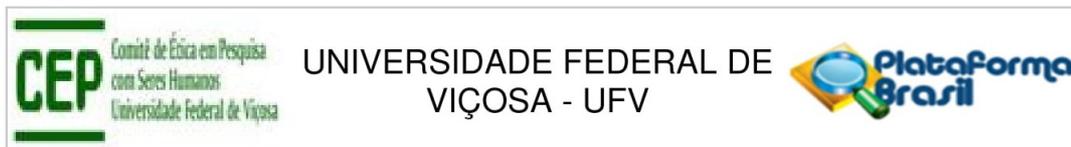
Objetivo da Pesquisa:

Investigar a influência do ambiente (físico e social), padrão alimentar e polimorfismos (rs 9939609 do gene FTO e rs 17782313 próximo ao gene MC4R) sobre risco de desfechos nutricionais (ganho de peso, de composição corporal e de crescimento rápido) e suas interações em duas coortes de crianças.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos envolvidos no estudo são mínimos, visto que a coleta do swab é um procedimento rápido e indolor. Ressalta-se ainda que tais riscos serão minimizados pelo pesquisador, que obterá a amostra em local fechado e adequado, de forma individual, respeitando a vontade da criança e utilizando as técnicas adequadas.

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 36.570-900
UF: MG **Município:** VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 2.832.590

Benefícios: Os benefícios do estudo consistem em permitir a associação entre os fatores genéticos, alimentares e ambientais sobre a saúde das crianças. Os resultados deste estudo também permitirão inferir sobre as mudanças necessárias na atenção prestada pelo referido município, vistos as consequências imediatas e futuras sobre a saúde dos indivíduos. Ao final do estudo, a equipe apresentará os resultados da pesquisa para os gestores municipais de saúde e para os responsáveis pelas equipes das unidades básicas de saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo de alta relevância uma vez que poderá auxiliar no tratamento e na prevenção da obesidade infantil.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados conforme exigências da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Emenda aprovada nos termos expostos pelo pesquisador.

Ao término da pesquisa é necessário apresentar, via notificação, o Relatório Final (modelo disponível no site www.cep.ufv.br). Após ser emitido o Parecer Consubstanciado de aprovação do Relatório Final, deve ser encaminhado, via notificação, o Comunicado de Término dos Estudos para o encerramento de todo o protocolo na Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_118289_4_E2.pdf	19/07/2018 15:34:22		Aceite
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_Consentimento.pdf	20/06/2018 19:33:43	Sylvia do Carmo Castro Franceschini	Aceite
Parecer Anterior	CARTA_RESPOSTAS_PENDENCIAS.pdf	20/06/2018 19:27:02	Sylvia do Carmo Castro Franceschini	Aceite

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes

Bairro: Campus Universitário

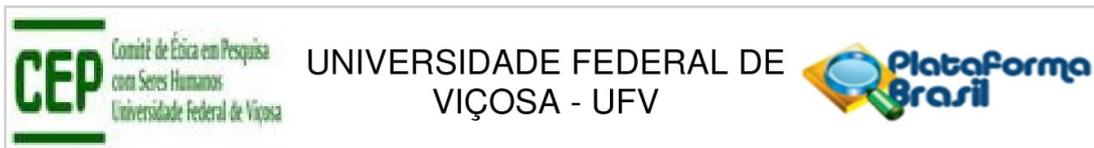
CEP: 36.570-900

UF: MG

Município: VICOSA

Telefone: (31)3899-2492

E-mail: cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 2.832.590

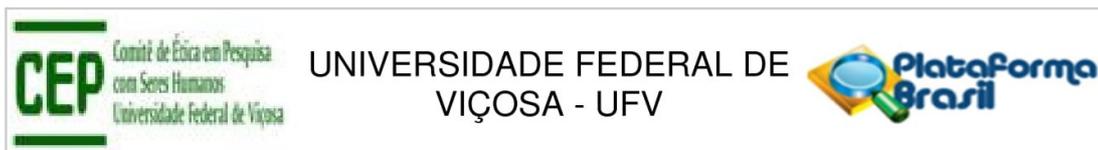
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_infraestrutura.pdf	20/06/2018 19:22:54	Sylvia do Carmo Castro Franceschini	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	20/06/2018 19:17:27	Sylvia do Carmo Castro Franceschini	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	29/08/2017 23:42:20	Sylvia do Carmo Castro Franceschini	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Pesquisador.pdf	29/08/2017 23:42:06	Sylvia do Carmo Castro Franceschini	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	29/08/2017 23:41:49	Sylvia do Carmo Castro Franceschini	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infraestrutura.pdf	29/08/2017 23:41:23	Sylvia do Carmo Castro Franceschini	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Material.pdf	29/08/2017 23:41:08	Sylvia do Carmo Castro Franceschini	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	29/08/2017 23:38:00	Sylvia do Carmo Castro Franceschini	Aceito
Outros	Carta resposta.pdf	19/11/2014 09:00:52		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto de pesquisa.pdf	24/10/2014 13:23:05		Aceito
Outros	Declaração Divisão de Saúde.pdf	22/10/2014 16:10:30		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto de pesquisa.pdf	15/10/2014 09:59:20		Aceito
Outros	Oficio_encaminhamento.pdf	15/10/2014 09:48:14		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorização uso banco de dados.pdf	15/10/2014 09:47:20		Aceito
Outros	Roteiro de entrevistas.pdf	15/10/2014 09:34:57		Aceito
Outros	Questionários.pdf	15/10/2014 09:22:13		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 36.570-900
UF: MG **Município:** VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 2.832.590

Não

VICOSA, 21 de Agosto de 2018

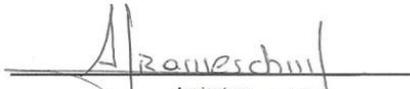
Assinado por:
Maria da Conceição Aparecida Pereira Zolnier
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 36.570-900
UF: MG **Município:** VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: Determinantes genéticos, ambientais e consumo alimentar de desfechos de peso e composição corporal em duas coortes de crianças desde o nascimento até 7 anos.			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 768			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: Sylvia do Carmo Castro Franceschini			
6. CPF: 052.245.398-89		7. Endereço (Rua, n.º): RUA HORÁCIO BORGES, 31 SANTA CLARA VICOSA MINAS GERAIS 36570000	
8. Nacionalidade: BRASILEIRO		9. Telefone: (31) 3891-3112	10. Outro Telefone:
		11. Email: sylvia@ufv.br	
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p>			
Data: <u>20</u> / <u>06</u> / <u>2018</u>		 Assinatura Sylvia do Carmo C. Franceschini Professora do Departamento de Nutrição e Saúde / UFV Matrícula: 6698-2	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: Universidade Federal de Viçosa		13. CNPJ:	14. Unidade/Órgão: Departamento de Nutrição e Saúde
15. Telefone: (31) 3899-2200		16. Outro Telefone:	
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p>			
Responsável: <u>LIVIZA CARLA VIDIGAL CASTRO</u>		CPF: <u>009.058.926-23</u>	
Cargo/Função: <u>CHEFE SUBSTITUTA</u>			
Data: <u>20</u> / <u>06</u> / <u>2018</u>		 Assinatura Prof.ª Maria do Carmo Fontes de Oliveira Chefe do Departamento de Nutrição e Saúde UFV	
PATROCINADOR PRINCIPAL			

ANEXO IV

Retorno à população do estudo

Os responsáveis pelas crianças foram esclarecidos sobre a pesquisa e a inclusão da criança no projeto ocorreu somente após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pais ou responsáveis [ANEXO II].

Após as avaliações antropométricas e análise de classificação e coleta de *swab bucal* e análise dos polimorfismos, foram encaminhados e-mails ou mensagem via SMS ou WhatsApp para os responsáveis das crianças com os resultados. Além disso, foram adicionadas orientações nutricionais. [CONFORME ANEXADO]

XXXXXXXXXXXXX participou da pesquisa "**Determinantes genéticos, ambientais e consumo alimentar de desfechos de peso e composição corporal em duas coortes de crianças desde o nascimento até 7 anos**".

Nesta pesquisa investigamos a influência de algumas alterações genéticas sobre o risco de desenvolvimento de obesidade através da coleta de saliva. O motivo que nos levou a estudar sobre essas alterações genéticas é que a obesidade pode aumentar o risco de desenvolvimento de vários agravos à saúde, como diabetes e hipertensão arterial, sendo necessário conhecer os possíveis fatores de risco para que os profissionais da saúde e a família possam atuar na prevenção.

Como comunicado no momento da avaliação, enviamos abaixo o resultado da avaliação antropométrica e genética do(a) seu filho(a).

Resultado da avaliação antropométrica:

- Peso: X kg
- Altura: X m
- IMC: X kg/m²
- Relação IMC para idade: X

Resultado da avaliação genética:

- SNP rs9939609 do gene *FTO*: POSITIVO - presença de risco genético para obesidade OU NEGATIVO - Não foram encontradas a presença de risco genético para obesidade OU NÃO DETERMINADO.
- SNP rs17782313 próximo ao gene *MC4R*: POSITIVO - presença de risco genético para obesidade OU NEGATIVO - Não foram encontradas a presença de risco genético para obesidade OU NÃO DETERMINADO.

ORIENTAÇÕES NUTRICIONAIS

- Evite pular refeições. Coma devagar, mastigando bem e saboreando os alimentos;
- Dar preferência para o consumo de alimentos *in natura* (frutas, verduras, legumes, carnes, ovos);
- Usar preferencialmente as hortaliças cruas, principalmente os folhosos (couve, alface, acelga, agrião, repolho, mostarda, rúcula);
- Habitue-se a ingerir primeiro a salada, tanto no almoço quanto no jantar, para posteriormente servir-se dos demais alimentos;
- Evitar os alimentos industrializados (salgadinhos, refrigerantes, embutidos, doces, macarrão instantâneo);
- Utilizar óleos, gorduras, sal e açúcar em pequenas quantidades ao temperar os alimentos;
- Procure tomar sucos naturais que precisem de pouca ou nenhum açúcar de adição;
- Aumentar a ingestão de líquidos (cerca de 2 litros por dia);
- Pratique algum exercício físico, com a orientação de um profissional;
- Os alimentos devem ser preferencialmente assados, grelhados ou cozidos, e não fritos.

Agradecemos a participação no estudo.

Estamos à disposição para qualquer dúvida.

Aguardamos a confirmação do recebimento deste e-mail.

Att.

Grupo de Avaliação de Polimorfismos Genéticos