



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



Tese de Doutorado

**TABAGISMO MATERNO DURANTE A GESTAÇÃO: EFEITOS SOBRE O ESTADO
NUTRICIONAL E COMPOSIÇÃO CORPORAL DOS DESCENDENTES NA VIDA
ADULTA E NO PESO AO NASCER DA TERCEIRA GERAÇÃO**

Elma Izze da Silva Magalhães

Pelotas, RS

2019

ELMA IZZE DA SILVA MAGALHÃES

**TABAGISMO MATERNO DURANTE A GESTAÇÃO: EFEITOS SOBRE O ESTADO
NUTRICIONAL E COMPOSIÇÃO CORPORAL DOS DESCENDENTES NA VIDA
ADULTA E NO PESO AO NASCER DA TERCEIRA GERAÇÃO**

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

Orientador: Bernardo Lessa Horta

Pelotas, RS

2019

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

M188t Magalhães, Elma Izze da Silva

Tabagismo materno durante a gestação : efeitos sobre o estado nutricional e composição corporal dos descendentes na vida adulta e no peso ao nascer da terceira geração / Elma Izze da Silva Magalhães ; Bernardo Lessa Horta, orientador. — Pelotas, 2019.

229 f. : il.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, 2019.

1. Epidemiologia. 2. Tabagismo. 3. Gestação. 4. Estado nutricional. 5. Composição corporal. I. Horta, Bernardo Lessa, orient. II. Título.

CDD : 614.4

ELMA IZZE DA SILVA MAGALHÃES

TABAGISMO MATERNO DURANTE A GESTAÇÃO: EFEITOS SOBRE O ESTADO
NUTRICIONAL E COMPOSIÇÃO CORPORAL DOS DESCENDENTES NA VIDA
ADULTA E PESO AO NASCER DA TERCEIRA GERAÇÃO

Banca examinadora:

Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta (Presidente)

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

Profª Drª Maria Cecília Formoso Assunção (Examinador)

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

Prof. Dr. Christian Loret de Mola Zanatti (Examinador)

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

Profª Drª Janaína Vieira dos Santos Motta (Examinador)

Programa de Pós-graduação em Saúde e Comportamento – Universidade Católica
de Pelotas

Dedico este trabalho a minha grande amiga Daniela Santana Maia (*In memoriam*), um exemplo de bondade e dedicação aos estudos, que me ensinou a nunca desistir dos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus, pelo seu amor e fidelidade, permitindo que eu chegasse até aqui e colocando pessoas especiais na minha vida durante esta caminhada.

Agradeço também a minha família: A minha querida mãe Eliete, a qual sempre se orgulhou de mim e acreditou no potencial; a minha irmã Edione e meu cunhado Márcio que me deram suporte familiar durante a estadia em Pelotas; A meus avós Antônio e Clarinda (*In memoriam*), pelo carinho e cuidado a mim dispensados durante todo o período em que estiverem presentes em minha vida.

Ao meu amado esposo Franklin, por seu amor, cuidado e apoio nos momentos difíceis. Obrigada por sempre me ensinar a ser uma pessoa cada vez melhor. Essa conquista também é sua!

A minha amiga Daniela Maia (*In memoriam*), a quem dedico este trabalho. Jamais me esquecerei do quanto esta amizade foi importante em minha vida.

Ao meu orientador e amigo, Prof. Bernardo Horta, a quem admiro muito. Obrigada pelos ensinamentos, oportunidades e conselhos pessoais e profissionais. Sua dedicação e forma de orientação foram essenciais para o sucesso deste trabalho.

A banca examinadora, pelas valiosas contribuições para o aprimoramento deste trabalho.

A minha amiga Gloria, que tive a felicidade de conhecer e conviver durante o doutorado no PPGE. Obrigada pela parceria, amizade, momentos de distração compartilhados e apoio nas adversidades.

Aos meus amigos e irmãos em Cristo, do Ministério Internacional Vida Cristã e Igreja Batista do Parque Marinha, pela receptividade e apoio pessoal e espiritual.

As minhas companheiras de república, Gabi, Dominique, Carol, Vanessa, Dauana e Bruna pela cumplicidade e amizade durante o período de convivência.

As minha orientadoras da Graduação (Daniela Rocha) e Mestrado (Juliana Novaes), por acreditarem no meu potencial e sempre torcerem por mim.

Aos meus colegas de doutorado, especialmente a Natália Lima, sempre gentil e atenciosa. Obrigada pela parceria acadêmica e ajuda nos estudos.

Ao bolsista Bruno, pela dedicação e ajuda no desenvolvimento do artigo de revisão.

Aos professores do PPGE, pelo conhecimento transmitido e por terem me apresentado ao maravilhoso mundo da Epidemiologia.

Aos funcionários do Centro de Pesquisas Epidemiológicas, em especial, Ana Lima e Daniela por todo suporte e cordialidade.

As equipes de trabalho das Coortes, especialmente da Coorte 2015, pelo acolhimento e aprendizado durante esta jornada.

A CAPES e ao CNPq pelas bolsas concedidas durante todo o período do da pós-graduação.

E a todos aqueles que nominalmente não foram citados, mas que contribuíram indiretamente para a realização deste trabalho. Meus sinceros agradecimentos!

“Bem-aventurado o homem que acha sabedoria, e o homem que adquire conhecimento” (Provérbios 3:13).

RESUMO

MAGALHÃES, Elma Izze da Silva. **Tabagismo materno durante a gestação: Efeitos sobre o estado nutricional e composição corporal dos descendentes na vida adulta e no peso ao nascer da terceira geração.** Tese (Doutorado) Programa de Pós-graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas.

O tabagismo materno durante a gestação tem consequências negativas para a saúde materno-infantil. Além dos efeitos sobre o crescimento intrauterino, peso ao nascer e morbi-mortalidade nos filhos, já bem estabelecidos na literatura, alguns estudos apontam que a exposição ao fumo da mãe durante a gestação também apresentaria consequências no estado nutricional e composição corporal dos descendentes, bem como sugerem que o efeito sobre o peso ao nascer poderia se estender até a terceira geração. Contudo, o efeito da exposição ao tabaco na gestação e desfechos a longo prazo e intergeracionais tem sido pouco estudados. A presente Tese tem como objetivo avaliar os efeitos da exposição ao tabagismo materno na gestação nos descendentes na vida adulta e na terceira geração das Coortes de Nascimentos de 1982 e 1993, Pelotas – RS, Brasil. Três artigos compõe a tese. No primeiro artigo, avaliou-se a associação entre tabagismo materno durante a gestação e composição corporal dos filhos na vida adulta. Os resultados deste estudo mostraram que filhos de mães fumantes tinham maior índice de massa corporal (IMC), índice de massa gorda (IMG), razão gordura andróide/ginoide, perímetro da cintura, razão cintura/estatura e índice de massa magra, enquanto a estatura foi menor. O ganho de peso nos dois primeiros anos de idade capturou a maioria das associações do tabagismo materno na gestação com IMC, perímetro da cintura e IMG. O segundo artigo, avaliou a associação do tabagismo materno durante a gestação com o índice de massa corporal e excesso de peso dos filhos através de revisão sistemática e meta-análise. Apesar da elevada heterogeneidade entre os estudos, os resultados sugerem que filhos de mães que fumaram durante a gravidez têm maiores *odds* de excesso de peso e diferença média de IMC, e essas associações persistiram até a idade adulta. O terceiro artigo investigou o efeito do tabagismo materno na gestação no peso ao nascer da terceira geração. Nesse estudo, o tabagismo da avó não foi associado ao peso ao nascer do neto. Por outro lado, na análise bruta, observamos um efeito cumulativo quando ambas avó e mãe

fumaram durante a gestação. Assim, essa tese evidencia que intervenções focadas em diminuir o tabagismo materno durante a gestação, irão reduzir em grande parte os efeitos na composição corporal e peso ao nascer dos descendentes.

Palavras-chave: Tabagismo; Gestação; Estado Nutricional; Composição Corporal; Peso ao Nascer.

ABSTRACT

MAGALHÃES, Elma Izze da Silva. **Maternal smoking during pregnancy: Effects on the nutritional status and body composition of offspring at adulthood and on birth weight of third generation. 2019.** Thesis (Doctoral Thesis). Postgraduate Program in Epidemiology. Federal University of Pelotas.

Maternal smoking during pregnancy has negative consequences for maternal and child health. Besides to the effects on intrauterine growth, birth weight and morbidity and mortality in child, which are already well established in the literature, some studies indicate that exposure to smoking during pregnancy also would have consequences on the nutritional status and body composition of offspring, as well as they suggest that the effect on birth weight could extend to the third generation. However, the effect of exposure to tobacco in pregnancy and long-term and intergenerational outcomes has been poorly studied. Present thesis aims to evaluate the effects of exposure to maternal smoking in pregnancy on offspring in adulthood and in third generation of the 1982 and 1993 birth cohorts, Pelotas – RS, Brazil. Three articles compose the thesis. In the first article, was evaluated the association between maternal smoking during pregnancy and the body composition of offspring in adulthood. Results of this study showed that offspring of smoking mothers had higher body mass index (BMI), fat mass index (FMI), fat android/gynoid ratio, waist circumference, waist/height ratio and lean mass index, while stature was lower. Weight gain in the first two years of age captured most associations of the maternal smoking in pregnancy with BMI, waist circumference and FMI. The second article evaluated the association of maternal smoking during pregnancy with body mass index and overweight of offspring through systematic review and meta-analysis. Despite the high heterogeneity between the studies, results suggest that offspring of mothers who smoked during pregnancy have higher odds of overweight and mean difference of BMI, and these associations persisted into adulthood. The third article investigated the effect of maternal smoking in pregnancy on birth weight of the third generation. In this study, grandmother smoking was not associated with birth weight of the grandchild. On the other hand, in crude analysis, we observed a cumulative effect when both grandmother and mother smoked during pregnancy. Thus, this thesis evidence that interventions focused on reducing maternal smoking during

pregnancy will greatly reduce the effects on body composition and birth weight of the offspring.

Key-words: Smoking; Pregnancy; Nutritional Status; Body Composition; Birth Weight.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	13
PROJETO DE PESQUISA.....	14
Resumo.....	16
Artigos Propostos.....	17
Definição de Termos e Abreviaturas.....	18
Lista de Quadros.....	19
Lista de Figuras.....	20
Lista de Tabelas.....	21
1. Introdução.....	22
2. Revisão da literatura.....	24
3. Marco Teórico.....	42
4. Justificativa.....	46
5. Objetivos.....	48
6. Hipóteses.....	49
7. Metodologia.....	50
Referências.....	67
ALTERAÇÕES NO PROJETO DE PESQUISA.....	74
TRABALHO DE CAMPO.....	77
ARTIGOS.....	129
Artigo 1.....	130
Artigo 2.....	160
Artigo 3.....	203
NOTA Á IMPRENSA.....	227

APRESENTAÇÃO

A presente Tese de Doutorado foi redigida conforme as normas do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia (PPGE) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Este volume é composto pelo projeto de pesquisa, qualificado em setembro de 2016; alterações realizadas no projeto de pesquisa, após sua qualificação; relatórios do trabalho de campo realizado nos acompanhamentos perinatal, aos 3 meses e 12 meses da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015; três artigos de pesquisa, sendo dois originais, com dados das Coortes de Pelotas (1982 e 1993), e um de revisão; e nota à imprensa com resumo dos resultados da tese.

Em relação aos artigos, o primeiro, intitulado “*Maternal smoking during pregnancy and offspring body composition in adulthood: Results from two birth cohort studies*”, foi publicado no BMJ Open. O segundo artigo, “*Maternal smoking during pregnancy and offspring body mass index and overweight: A systematic review and meta-analysis*”, foi submetido à revista Cadernos de Saúde Pública. O terceiro e último artigo, “*Maternal smoking during pregnancy and birth weight on the third generation in the 1982 and 1993 birth cohorts, Pelotas - RS*”, após as considerações da banca, será submetido ao periódico Paediatric and Perinatal Epidemiology. Os artigos estão apresentados conforme o formato requerido pelos periódicos aos quais foram ou serão submetidos.



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



**TABAGISMO MATERNO DURANTE A GESTAÇÃO: EFEITOS SOBRE O
ESTADO NUTRICIONAL E COMPOSIÇÃO CORPORAL DOS DESCENDENTES
NA VIDA ADULTA E NO PESO AO NASCER DA TERCEIRA GERAÇÃO**

PROJETO DE PESQUISA

Elma Izze da Silva Magalhães

ORIENTADOR: Bernardo Lessa Horta

Pelotas, setembro de 2016

Resumo

O tabagismo materno durante a gestação tem consequências negativas para a saúde materno-infantil e, apesar de sua prevalência ter reduzido nas últimas décadas, ainda observa-se que uma parcela significativa de mulheres que fumam durante a gravidez. Os efeitos a curto prazo do tabagismo materno na gestação, tais como baixo peso ao nascer e restrição de crescimento intra-uterino já estão bem estabelecidos. Contudo, o efeito da exposição ao tabaco na gestação e desfechos a longo prazo e intergeracionais tem sido pouco estudados. Nesse contexto, o presente projeto tem como objetivo avaliar os efeitos da exposição ao tabagismo materno na gestação na vida adulta e na próxima geração das Coortes de Nascimentos de 1982 e 1993, Pelotas – RS, Brasil. Conforme os artigos propostos, pretende-se avaliar o efeito do tabagismo materno na gravidez sobre o estado nutricional e medidas de adiposidade (tais como: IMC, perímetro da cintura, percentual de gordura corporal, relação gordura andróide/ginoide, entre outras) na vida adulta; bem como o efeito do tabagismo materno durante a gestação sobre o peso ao nascer da terceira geração. As análises dos dados serão conduzidas levando-se em conta potenciais fatores de confusão, bem como possíveis mediadores das associações. Além disso, será conduzida uma revisão sistemática e meta-análise dos estudos sobre o tabagismo materno durante a gestação e excesso de peso/medidas de adiposidade na adolescência e vida adulta. Os estudos propostos fornecerão evidências mais robustas sobre os efeitos a longo prazo do tabagismo materno durante a gestação, fornecendo novas evidências essenciais para serem usados em campanhas de redução do tabagismo.

Artigos propostos

Artigo 1: Tabagismo materno durante a gestação: Efeito sobre o estado nutricional e medidas de adiposidade nos descendentes na vida adulta.

Artigo 2: Tabagismo materno durante a gestação e excesso de peso nos filhos: Revisão sistemática e meta-análise.

Artigo 3: Tabagismo materno durante a gestação e peso ao nascer na terceira geração nas coortes de nascimentos de 1982 e 1993, Pelotas - RS.

Definição de Termos e Abreviaturas

- **CPE** - Centro de Pesquisas Epidemiológicas
- **DXA** - *Dual-energy X-ray absorptiometry*
- **IC95%** - Intervalo de confiança de 95%
- **IMC** - Índice de massa corporal
- **IPAQ** - *International Physical Activity Questionnaire*
- **OR** - *Odds Ratio*
- **RCQ** - Razão cintura/quadril
- **TCLE** - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- **WHO** - *World Health Organization*
- **β** - Coeficiente beta

Lista de Quadros

Quadro 1. Termos de busca utilizados e número de artigos obtidos na pesquisa de artigos nas bases de dados sobre o tabagismo materno durante a gestação e excesso de peso/medidas de adiposidade nos filhos	25
Quadro 2. Termos de busca utilizados e número de artigos obtidos na pesquisa de artigos nas bases de dados sobre o efeito do tabagismo materno durante a gestação sobre o peso ao nascer da terceira geração	26
Quadro 3. População avaliada nos acompanhamentos da coorte de nascimentos de 1982 de Pelotas - RS.	51
Quadro 4. População avaliada nos acompanhamentos da coorte de nascimentos de 1993 de Pelotas - RS	54
Quadro 5. Cálculo do poder para as variáveis desfechos estudadas	61
Quadro 6. Termos de busca nas bases de dados para revisão sistemática de artigos sobre o tabagismo materno durante a gestação e excesso de peso/medidas de adiposidade nos filhos	64

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos na revisão de literatura sobre o tabagismo materno durante a gestação e o excesso de peso / medidas de adiposidade nos filhos	27
Figura 2. Fluxograma de seleção dos artigos para revisão de literatura sobre o efeito do tabagismo materno durante a gestação no peso ao nascer da terceira geração	28
Figura 3. Modelo Teórico da associação entre tabagismo materno durante a gestação e estado nutricional/medidas de adiposidade na vida adulta	43
Figura 4. Modelo Teórico do efeito do tabagismo materno durante a gestação no peso ao nascer da terceira geração	45
Figura 5. Possíveis variáveis mediadoras na associação entre tabagismo materno na gestação e estado nutricional/medidas de adiposidade na vida adulta	60
Figura 6. Possíveis variáveis mediadoras na associação entre tabagismo materno na gestação e peso ao nascer da terceira geração	61

Lista de Tabelas

Tabela 1. Descrição dos estudos sobre tabagismo materno na gestação e excesso de peso nos filhos, segundo classificação pelo índice de massa corporal (IMC)	31
Tabela 2. Descrição dos estudos sobre tabagismo materno na gestação e medidas de adiposidade nos filhos	36
Tabela 3. Descrição dos estudos sobre o efeito do tabagismo materno durante a gestação sobre o peso ao nascer da terceira geração	41

1. Introdução

O uso do tabaco expõe o organismo a diversas substâncias e está associado ao risco de vários tipos de câncer (tais como: câncer de pulmão, da cavidade bucal, mama e bexiga), doenças cardíacas, hipertensão, dentre outras condições (WHO, 2013). A Organização Mundial de Saúde estima que existem cerca de um bilhão de fumantes no mundo e que anualmente ocorrem cerca de 6 milhões de óbitos, decorrente do tabagismo, representando 6% e 12% do total de óbitos em mulheres e homens, respectivamente (WHO, 2009).

A exposição ao tabaco na gestação tem consequências negativas para a saúde materna e do recém-nascido (SHEA; STEINER, 2008; ROELANDS *et al.*, 2009). Por exemplo, os filhos de mães fumantes tem maior risco de baixo peso ao nascer, restrição de crescimento intra-uterino, morte fetal e síndrome da morte súbita infantil (SHEA; STEINER, 2008). Além disso, o tabagismo materno também está relacionado a menor duração da amamentação (HORTA *et al.*, 1997). No que diz respeito a saúde materna, o tabagismo durante a gestação está associado a um risco aumentado para diversos desfechos de saúde, tais como: trombose venosa, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, embolia pulmonar, pneumonia, bronquite e asma, além de distúrbios gastrointestinais (ROELANDS *et al.*, 2009).

No Brasil, apesar da queda de cerca 50% na prevalência do tabagismo na gestação nos últimos 20 anos (LEVY *et al.*, 2013), ainda se observa que muitas mães continuam a fumar. Em Pelotas, um estudo avaliou a evolução do tabagismo na materno na gestação, usando dados das coortes de nascimentos de 1982, 1993 e 2004, e do estudo multicêntrico *Intergrowth 21st* (2011). A prevalência do tabagismo na gestação diminuiu de 35,7% em 1982 para 21,0% em 2011, sendo que em todos os anos avaliados, a prevalência esteve inversamente associada com a renda (SILVEIRA *et al.*, 2016).

De acordo com uma revisão sistemática da literatura o percentual de mães que param de fumar durante a gestação variou entre 4,0% a 69,7% (SCHNEIDER *et al.*, 2010), provavelmente motivadas pelas evidências que apontam que o tabagismo materno apresenta efeitos negativos para a saúde do feto. Mas a maioria destas mães, volta a fumar nos primeiros meses após o parto (BITTOUN; FEMIA, 2010).

Além dos efeitos sobre o crescimento intrauterino, peso ao nascer e morbi-mortalidade nos filhos, já bem estabelecidos na literatura (SHEA; STEINER, 2008),

alguns estudos apontam que a exposição ao fumo da mãe durante a gestação também apresentaria consequências no estado nutricional e composição corporal dos descendentes, bem como sugerem que o efeito sobre o peso poderia se estender até a terceira geração. Contudo, os estudos avaliando o efeito do tabagismo materno nos descendentes na vida adulta e os efeitos intergeracionais ainda são escassos (INO, 2010; RILLAMAS-SUN; HARLOW; RANDOLPH JR, 2014).

2. Revisão da Literatura

2.1 Estratégia de busca e seleção dos artigos

Na revisão literatura buscamos identificar estudos que avaliaram as consequências a longo prazo do tabagismo materno na gestação sobre os seguintes desfechos: excesso de peso / medidas de adiposidade e peso ao nascer na terceira geração. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed e LILACS, não sendo delimitado o idioma das publicações, buscando identificar estudos que tivessem sido incorporados à base de dados até 15 de julho de 2016. Os termos de busca utilizados são listados nos Quadros 1 e 2.

Inicialmente, foram excluídas as duplicatas, a seguir foi realizada a leitura dos títulos e excluídos aqueles artigos que eram claramente irrelevantes para a revisão. Posteriormente, foram lidos os resumos visando selecionar artigos possivelmente relevantes para cada um dos desfechos avaliados, para serem lidos na íntegra. Após a leitura dos textos completos, foram selecionados artigos que avaliaram o efeito da exposição ao tabagismo materno durante a gestação sobre cada um dos desfechos analisados. As Figuras 1 e 2 apresentam o fluxograma de seleção dos artigos para cada uma das associações avaliadas.

Não foram incluídos editoriais, cartas e comentários; bem como, foram excluídos estudos realizados com animais, ou aqueles cuja exposição não foi o tabagismo materno durante a gestação e cujos desfechos não foram avaliados com instrumentos ou metodologias padronizadas e adequadas.

Os estudos selecionados nas etapas anteriores foram avaliados por um pesquisador que extraiu os resultados e algumas informações sobre características do estudo, incluindo, delineamento e local do estudo, tamanho e idade/faixa etária da amostra, co-variáveis utilizadas e principais achados do artigo.

Quadro 2. Termos de busca utilizados e número de artigos obtidos na pesquisa de artigos nas bases de dados sobre o efeito do tabagismo materno durante a gestação sobre o peso ao nascer da terceira geração.

Base de dados	Termos de Busca Exposição		Termos de Busca Desfechos	Número de artigos obtidos
PubMed	((((((((((((((((((((((cigarette smoke pregnancy) OR cigarette smoking pregnancy) OR intrauterine tobacco smoke exposure) OR maternal smoking during pregnancy) OR maternal smoking pregnancy) OR nicotine pregnancy) OR nicotine pregnant) OR prenatal smoke) OR prenatal smoking) OR prenatal smoke exposure) OR prenatal smoking exposure) OR prenatal tobacco) OR prenatal tobacco exposure) OR prenatal tobacco smoke) OR smoke pregnancy) OR smoke pregnant) OR smoking pregnancy) OR smoking pregnant) OR smoke pregnancy effect) OR smoking pregnant effects) OR smoking pregnancy offspring) OR tobacco pregnancy) OR tobacco pregnant) OR tobacco smoke pregnancy) OR tobacco smoking pregnancy)) [All Fields]	AND	((((((((((((((((((((((birth weight) OR birth weight infant) OR birth weight infants) OR birthweight) OR low birth weight) OR low birth weight babies) OR low birth weight infant) OR low birth weight infants) OR low birth weight risk) OR low birthweight) OR low birthweight babies) OR low birthweight infant) OR low birthweight infants)))) [All Fields] AND (((((((grandmother) OR grandmothers) OR intergenerational) OR intergenerational relations) OR mother daughter) OR mothers daughters) OR next-generation) OR third generation) [All Fields]	387
LILACS	((((((("CIGARRETTE-SMOKING")) or "NICOTINE") or "SMOKE") or "SMOKE-EXPOSURE") or "SMOKE/TOBACCO") or "SMOKING") or "SMOKING/NICOTINE" [Palavras] and (((("PREGNANCY") or "PREGNANT") or "PREGNANT WOMEN") or "PRENATAL" [Palavras]	and	((("BIRTH WEIGHT") or "BIRTH-WEIGHT") or "BIRTHWEIGHT") or "LOWBIRTHWEIGHT" [Palavras] and (((((((("GRANDCHILDREN") or "GRANDMOTHER") or "INTERGENERATIONAL") or "INTERGENERATIONAL RELATIONS") or "MOTHER-DAUGHTER") or "NEXT-GENERATION") or "THIRD-GENERATION" [Palavras]	0
Total				387

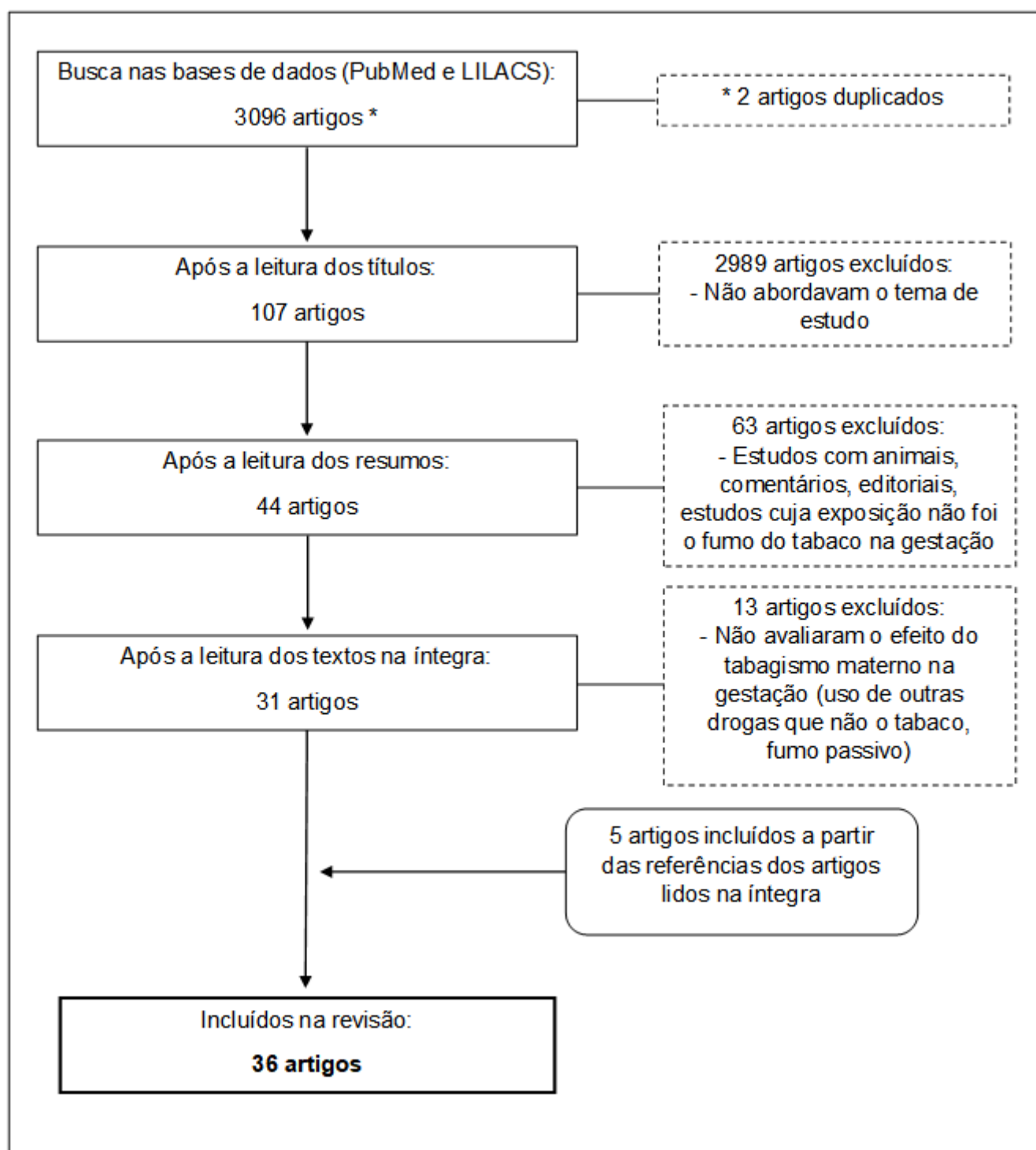


Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos na revisão de literatura sobre o tabagismo materno durante a gestação e o excesso de peso / medidas de adiposidade nos filhos.

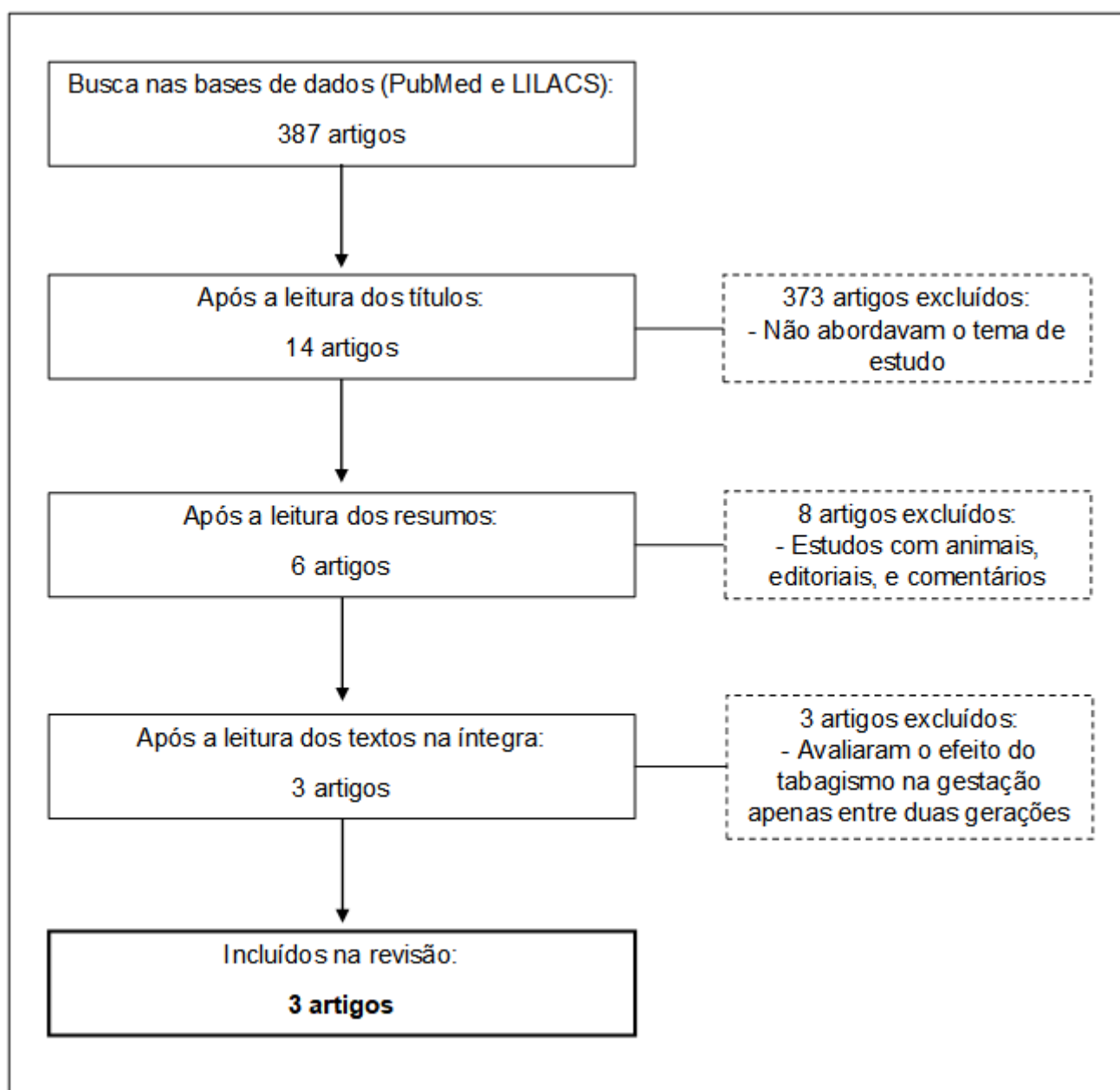


Figura 2. Fluxograma de seleção dos artigos para revisão de literatura sobre o efeito do tabagismo materno durante a gestação no peso ao nascer da terceira geração.

2.2 Síntese dos resultados

2.2.1 Tabagismo materno durante a gestação e excesso de peso / adiposidade nos filhos

Inicialmente, foram identificadas 3098 referências e ao final do processo de seleção, incluímos 36 artigos (Figura 1). As Tabelas 1 e 2 descrevem brevemente algumas características dos estudos que avaliaram a associação entre tabagismo materno na gestação e excesso de peso / medidas de adiposidade nos filhos. A maioria dos artigos eram estudos de coortes, e a idade da avaliação antropométrica variou de 3 a 33 anos.

Os estudos tem mostrado que o tabagismo materno na gestação está associado a uma maior risco sobrepeso e/ou obesidade nos filhos (Tabela 1). Na revisão identificamos também duas meta-análises, a primeira, realizada por Oken e colaboradores (2008), incluiu 14 estudos que foram publicados entre 2002 e 2006, a razão de *odds* agrupada de obesidade foi de 1,40 (IC95%: 1,26 - 1,55), entre os filhos de mães que fumaram na gestação. Em outra meta-análise, publicada em 2010, Iino (2010) incluiu 16 estudos e a razão de *odds* agrupada foi de 1,52 (IC95%: 1,36 - 1,70).

Alguns estudos avaliaram a associação da exposição ao tabagismo materno na gravidez com o índice de massa corporal (kg/m^2 / escore-z / percentil) e outras medidas específicas de adiposidade, como por exemplo, perímetro da cintura (cm), razão cintura-quadril (RCQ) e quantidade de gordura corporal (kg/%) como desfechos contínuos. Independente do desfecho avaliado, todos esses estudos observaram que a exposição ao tabagismo materno na gravidez estava associada com maiores medidas de adiposidade tanto na infância como na idade adulta (Tabela 2). Os estudos também observaram relação dose-resposta entre a exposição ao tabagismo na gestação e excesso de peso e medidas de adiposidade nos filhos (KOSHY; DELPISHEH; BRABIN, 2011; HARRIS; WILLETT; MICHELS, 2013; MATTSSON *et al.*, 2013; MØLLER *et al.*, 2014; GRZESKOWIAK *et al.*, 2015).

Cinco estudos estratificaram a análise de acordo com o sexo, sendo que em dois a associação foi similar entre os sexos (POWER; JEFFERIS, 2002; LI *et al.*, 2016). Por outro lado, Chen *et al.* (2006) e Durmuş *et al.* (2014) relataram que o tabagismo materno na gestação estava associado com maior risco de obesidade apenas no sexo feminino; enquanto que Suzuki e colaboradores (2014) observaram

a associação apenas entre as crianças do sexo masculino, e nestes três estudos o teste formal de interação foi estatisticamente significativo.

Em relação a faixa etária estudada, dos 34 estudos originais identificados na revisão, a grande maioria englobava uma amostra de indivíduos na infância e início da adolescência e apenas três estudos avaliaram a associação do fumo materno na gravidez e adiposidade nos filhos na idade adulta (POWER; JEFFERIS, 2002; MAMUN *et al.* 2012; MATTSSON *et al.*, 2013). No tocante aos desfechos estudados, poucos estudos usaram medidas objetivas de adiposidade, como desfecho (LEARY *et al.*, 2006 ; DURMUŞ *et al.*, 2014). Desta forma, torna-se necessário a realização de novos estudos para avaliar esse efeito também em longo prazo e tentar elucidar os mecanismos que podem ser mediadores dessa associação, como por exemplo, amamentação, peso ao nascer, entre outros.

Tabela 1. Descrição dos estudos sobre tabagismo materno na gestação e excesso de peso nos filhos, segundo classificação pelo índice de massa corporal (IMC).

Autoria (Ano de publicação)	Local do estudo	Delineamento do Estudo	Amostra (n)	Idade (anos)	Co-variáveis	OR ajustada (IC 95%)
Power e Jefferis (2002)	Reino Unido	Coorte	5839	33	IMC materno, classe social (ao nascer, aos 7 anos e aos 33 anos), peso ao nascer, alimentação na infância, inatividade física aos 23 anos, dieta aos 33 anos, escolaridade aos 33 anos.	Masculino: 1,55 (1,19 - 2,00) ^a Feminino: 1,45 (1,13 - 1,87) ^a
Toschke <i>et al.</i> (2002)	Alemanha	Transversal	8765	5 - 6,9	Baixo peso ao nascer, prematuridade, aleitamento materno, escolaridade dos pais.	Sobrepeso: 1,58 (1,23 - 2,04) Obesidade: 1,92 (1,29 - 2,86)
Von Kries <i>et al.</i> (2002)	Alemanha	Coorte	6483	5 - 6,9	Escolaridade e excesso de peso dos pais, peso ao nascer > p90, aleitamento materno, TV / vídeo game > 1 h/dia, consumo de lanches em frente a TV.	Sobrepeso: 1,43 (1,07 - 1,90) Obesidade: 2,06 (1,31 - 3,23)
Bergmann <i>et al.</i> (2003)	Alemanha	Transversal	918	6	Classe social, excesso de peso materno na gestação, aleitamento materno.	Sobrepeso: 2,08 (1,19 - 3,63) Obesidade: 2,30 (1,15 - 4,60)
Toschke <i>et al.</i> (2003)	Alemanha	Coorte	4974	5	Escolaridade materna, obesidade dos pais, aleitamento materno, ver TV, jogar vídeo games, atividade física, elevado ganho de peso infantil.	Sobrepeso: 1,52 (1,14 - 2,01) Obesidade: 2,22 (1,33 - 3,69)
Widerøe <i>et al.</i> (2003)	Noruega	Coorte	5722	5	Idade materna, escolaridade dos pais, dobras cutâneas da mãe, ingestão de energia total na 17 ^a semana de gestação, ingestão de gordura e carboidrato na 33 ^a semana de gestação, peso ao nascer, duração do aleitamento materno.	3,80 (2,00 - 7,20) ^b

^a Obesidade; ^b Sobrepeso e obesidade.

Continuação da Tabela 1. Descrição dos estudos sobre tabagismo materno na gestação e excesso de peso nos filhos, segundo classificação pelo índice de massa corporal (IMC).

Autoria (Ano de publicação)	Local do estudo	Delineamento do Estudo	Amostra (n)	Idade (anos)	Co-variáveis	OR ajustada (IC 95%)
Whitaker (2004)	Estados Unidos	Coorte	8494	4	Idade materna, IMC materno, raça/etnia da mãe, paridade, ganho de peso na gestação, escolaridade materna, status marital, crescimento fetal, sexo, ano de nascimento.	1,21 (1,01 - 1,45) ^a
Adams, Harvey e Prince (2005)	Estados Unidos	Coorte (Retrospectiva)	252	3	Idade materna, IMC materno, escolaridade materna, renda, peso ao nascer e aleitamento materno.	2,16 (1,05 - 4,47) ^b
Oken <i>et al.</i> (2005)	Estados Unidos	Coorte	746	3	IMC pré-gestacional, ganho de peso gestacional, escolaridade materna, raça/etnia materna, paridade, sexo, crescimento fetal, duração da gestação, IMC dos pais, renda familiar.	2,20 (1,20 - 3,90) ^b
Reilly <i>et al.</i> (2005)	Reino Unido	Coorte	5493	7	Idade materna, paridade, obesidade dos pais, peso ao nascer, sexo, estação do ano no nascimento, idade gestacional, aleitamento materno, introdução de sólidos, número de irmãos, etnia, tempo gasto assistindo TV, no carro, dormindo (aos 3 anos), padrão alimentar na aos 3 anos.	1,76 (1,21 - 2,52) ^a
Salsberry e Reagan (2005)	Estados Unidos	Coorte	3022	6 - 7	Idade materna, escolaridade materna, status marital, raça/etnia, paridade, IMC pré-gestacional, sexo, idade, ano de nascimento, aleitamento materno, altura e peso mensurados.	1,74 (1,32 - 2,29) ^a

^a Obesidade; ^b Sobrepeso e obesidade.

Continuação da Tabela 1. Descrição dos estudos sobre tabagismo materno na gestação e excesso de peso nos filhos, segundo classificação pelo índice de massa corporal (IMC).

Autoria (Ano de publicação)	Local do estudo	Delineamento do Estudo	Amostra (n)	Idade (anos)	Co-variáveis	OR ajustada (IC 95%)
Chen <i>et al.</i> (2006)	Estados Unidos	Coorte	34866	8	Idade da mãe no recrutamento, índice socioeconômico, IMC pré-gestacional, local de recrutamento, raça, ordem de nascimento, aleitamento materno.	<i>Masculino:</i> 1,21 (0,96 - 1,51) ^b <i>Feminino:</i> 1,31 (1,06 - 1,61) ^b
Dubois e Girard (2006)	Reino Unido	Coorte	1550	4,5	Excesso de peso dos pais, peso ao nascer, idade gestacional, ganho de peso do nascimento aos 5 meses, renda familiar.	1,80 (1,20 - 2,80) ^a
Mamun <i>et al.</i> (2006)	Austrália	Coorte	3253	14	Idade materna, escolaridade materna, status marital, renda ao nascer, idade, sexo, aleitamento materno, consumo de <i>fast food</i> , salada, refrigerantes, carne vermelha, tempo assistindo televisão, participação em esportes e exercícios físicos.	<i>Sobrepeso:</i> 1,30 (1,05 - 1,60) <i>Obesidade:</i> 1,40 (1,01 - 1,94)
Mizutani <i>et al.</i> (2007)	Japão	Coorte	1417	5	Escolaridade materna, aleitamento materno, tempo de duração do sono.	<i>Sobrepeso:</i> 2,15 (1,12 - 4,11) <i>Obesidade:</i> 3,93 (1,46 - 10,56)
Tomé <i>et al.</i> (2007)	Brasil	Coorte	2797	8 - 10	Sexo, número de gestações, prematuridade, estado civil materno, escolaridade materna, tipo de escola.	1,07 (0,84 - 1,37) ^b
Suzuki <i>et al.</i> (2009)	Japão	Coorte	1302	9 - 10	Idade materna, IMC materno, tabagismo, duração do sono e consumo de café da manhã.	<i>Sobrepeso:</i> 1,91 (1,03 - 3,53) <i>Obesidade:</i> 2,56 (1,02 - 6,38)

^a Obesidade; ^b Sobrepeso e obesidade.

Continuação da Tabela 1. Descrição dos estudos sobre tabagismo materno na gestação e excesso de peso nos filhos, segundo classificação pelo índice de massa corporal (IMC).

Autoria (Ano de publicação)	Local do estudo	Delineamento do Estudo	Amostra (n)	Idade (anos)	Co-variáveis	OR ajustada (IC 95%)
Durmuş <i>et al.</i> (2011)	Holanda	Coorte	5342	4	Idade da criança na visita, sexo, etnia e educação dos pais, altura e peso dos pais, amamentação.	<i>Fumou apenas no 1º trimestre:</i> 0,76 (0,32 - 1,79) ^a ; <i>Continuou fumando:</i> 1,61 (1,03 - 2,53) ^a <i>Sobrepeso → <10 cigarros/dia:</i> 1,02 (0,69 - 1,53); <i>>10 cigarros/dia:</i> 1,22 (0,75 - 1,99) <i>Obesidade → <10 cigarros/dia:</i> 1,08 (0,38 - 1,89); <i>>10 cigarros/dia:</i> 1,23 (0,60 - 1,96)
Koshy, Delpisheh e Brabin (2011)	Reino Unido	Transversal	3038	5 - 11	Status socioeconômico, baixo peso ao nascer, sexo da criança, ano do inquérito e tabagismo atual na família.	
Raum <i>et al.</i> (2011)	Alemanha	Coorte	1954	6	Paridade, peso ao nascer, amamentação, assistir TV, prática de esportes, consumo de <i>fast food</i> , escolaridade dos pais, IMC, idade e tabagismo materno em outros períodos.	0,89 (0,51 - 1,55) ^b
Mamun <i>et al.</i> (2012)	Austrália	Coorte	2038	21	Idade, escolaridade e IMC pré-gestacional maternos, peso ao nascer, idade, sexo, amamentação, consumo de <i>fast food</i> , salada, refrigerante, carne vermelha, tempo de TV, atividade física	<i>Sobrepeso:</i> 1,28 (0,98 - 1,67) <i>Obesidade:</i> 1,56 (1,10 - 2,22)
Harris, Willett e Michels(2013)	Estados Unidos	Coorte	3570	18	Variáveis socioeconômicas e comportamentais.	<i>Sobrepeso → 1-14 cigarros/dia:</i> 1,13 (1,18 - 1,50); <i>15-24 cigarros/dia:</i> 1,40 (1,20 - 1,64); <i>≥25 cigarros/dia:</i> 1,15 (0,79 - 1,69) <i>Obesidade → 1-14 cigarros/dia:</i> 1,41 (1,14 - 1,75); <i>15-24 cigarros/dia:</i> 1,69 (1,31 - 2,18); <i>≥25 cigarros/dia:</i> 2,36 (1,44 - 3,86)

^a Obesidade; ^b Sobrepeso e obesidade.

Continuação da Tabela 1. Descrição dos estudos sobre tabagismo materno na gestação e excesso de peso nos filhos, segundo classificação pelo índice de massa corporal (IMC).

Autoria (Ano de publicação)	Local do estudo	Delineamento do Estudo	Amostra (n)	Idade (anos)	Co-variáveis	OR ajustada (IC 95%)
Mattsson <i>et al.</i> (2013)	Suécia	Coorte	7300 (sexo feminino)	13 - 28	Idade, paridade, tipo de parto e tabagismo precoce durante a própria gravidez.	1-9 cigarros/dia: 1,36 (1,28 - 1,44) ^a ; >9 cigarros/dia: 1,58 (1,48 - 1,68) ^a
Wang, Mamud e Wu (2013)	Estados Unidos	Coorte	1041	6 - 11	Idade materna, escolaridade materna, estrutura familiar (mora sozinha / não mora sozinha), renda, sexo, etnia, peso ao nascer, aleitamento materno.	1,39 (1,01 - 1,94) ^b
Møller <i>et al.</i> (2014)	Dinamarca	Coorte	32747	7	Sexo e peso ao nascer da criança, paridade, ganho de peso gestacional, idade e IMC pré-gestacional materno, tabagismo paterno e estado sócio-ocupacional.	1,31 (1,15 - 1,48) ^b * Para cada cigarro adicional fumado por dia durante a gestação observou-se um aumento no risco de excesso de peso na infância → 1,02 (1,01 - 1,03)
Suzuki <i>et al.</i> (2014)	Japão	Coorte	2230	3	IMC pré-gestacional materno, idade materna na gestação, IMC da criança ao nascer.	Masculino: 2,4 (1,03 - 5,4) ^b Feminino: 0,9 (0,3 - 3,3) ^b
Wang <i>et al.</i> (2014)	Estados Unidos	Coorte	932	12 - 15,9	Idade materna, escolaridade materna, estrutura familiar, emprego materno, renda, IMC materno, idade gestacional, sexo, raça, peso ao nascer, aleitamento materno, tempo de tela.	1,57 (1,03 - 2,39) ^a
Mourtakos <i>et al.</i> (2015)	Grécia	Transversal	5125	8	Idade materna, ganho de peso gestacional, níveis de exercício e consumo de álcool na gestação, peso ao nascer, status de ganho de peso pré-gestacional, e história de amamentação.	1,23 (1,03 - 1,47) ^b

^a Obesidade; ^b Sobrepeso e obesidade.

Tabela 2. Descrição dos estudos sobre tabagismo materno na gestação e medidas de adiposidade nos filhos.

Autoria (Ano de publicação)	Local do estudo	Delineamento do Estudo	Amostra (n)	Idade (anos)	Co-variáveis	Coeficiente Beta ajustado (IC 95%)
Oken <i>et al.</i> (2005)	Estados Unidos	Coorte	746	3	IMC pré-gestacional, ganho de peso gestacional, escolaridade, raça/etnia maternas, paridade, sexo, crescimento fetal, idade gestacional, IMC dos pais, renda familiar.	IMC: 0,30 (0,05 ; 0,55) ^a
Chen <i>et al.</i> (2006)	Estados Unidos	Coorte	34866	8	Idade da mãe no recrutamento, índice socioeconômico, IMC pré-gestacional, local de recrutamento, raça, ordem de nascimento, aleitamento materno.	IMC ^b Masculino: 0,14 (0,04 ; 0,24) Feminino: 0,27 (0,17 ; 0,37)
Leary <i>et al.</i> (2006)	Reino Unido	Coorte	5689	9	Idade materna, classe social, IMC dos pais, idade gestacional, peso ao nascer, aleitamento materno, idade de introdução de sólidos, sexo, idade da criança.	IMC: 0,24 (0,16 ; 0,32) ^b Gordura total: 0,19 (0,12 ; 0,26) ^c Gordura do tronco: 0,02 (-0,01 ; 0,05) ^c
Mamun <i>et al.</i> (2006)	Austrália	Coorte	3253	14	Idade, escolaridade, status marital maternos, renda ao nascer, idade, sexo, aleitamento materno, consumo de <i>fast food</i> , salada, refrigerantes, carne vermelha, tempo assistindo televisão, prática de esportes e exercícios físicos.	IMC: 0,54 (0,24 ; 0,85) ^b
Goldani <i>et al.</i> (2007)	Brasil	Coorte	1189 (sexo masculino)	18	Classe social, idade gestacional, classe social ao nascer, escolaridade.	IMC: 0,69 (0,21 ; 1,17) ^b

^a Escore-z; ^b kg/m²; ^c kg; ^d cm; ^e Percentil; ^f percentual.

Continuação da Tabela 2. Descrição dos estudos sobre tabagismo materno na gestação e medidas de adiposidade nos filhos.

Autoria (Ano de publicação)	Local do estudo	Delineamento do Estudo	Amostra (n)	Idade (anos)	Co-variáveis	Coeficiente Beta ajustado (IC 95%)
Mamun <i>et al.</i> (2012)	Austrália	Coorte	2038	21	Idade materna, escolaridade materna, IMC pré-gestacional, peso ao nascer, idade, sexo, aleitamento materno, consumo de <i>fast food</i> , salada, refrigerantes, carne vermelha, tempo vendo televisão, participação em esportes e exercícios físicos.	IMC: 0,73 (0,98 ; 1,17) ^b Perímetro da cintura: 2,12 (1,02 ; 3,22) ^d Razão cintura/quadril: 0,01 (0,01 ; 0,02)
Wang, Mamud e Wu (2013)	Estados Unidos	Coorte	1041	6 - 11	Idade materna, escolaridade materna, status de moradia (mora sozinha/não mora sozinha), renda, sexo, etnia, peso ao nascer, aleitamento materno.	IMC: 4,46 (0,30 ; 8,62) ^e
Durmuş <i>et al.</i> (2014)	Holanda	Coorte	5243	5,7 - 7,4	Idade, sexo, e altura da criança (exceto no modelo de IMC); etnia, educação, IMC no início do estudo, idade, paridade, uso de ácido fólico, ganho de peso gestacional e consumo de álcool materno; amamentação, assistir TV.	<u>Fumo apenas no 1º trimestre:</u> IMC ^b → M: 0,03 (-0,10 ; 0,15) / F: -0,01 (-0,14 ; 0,12); Gordura total ^f → M: 0,05 (-0,08 ; 0,17) / F: 0,04 (-0,07 ; 0,15); Razão de gordura androide/ginoide → M: 0,09 (-0,04 ; 0,23) / F: 0,23 (0,09 ; 0,37) <u>Continuou fumando:</u> IMC ^b → M: 0 (-0,10 ; 0,09) / F: 0,24 (0,14 ; 0,35); Gordura total ^f → M: -0,07 (-0,17 ; 0,03) / F: 0,23 (0,14 ; 0,33); Razão de gordura androide/ginoide → M: 0,09 (-0,01 ; 0,19) / F: 0,34 (0,22 ; 0,46)

^a Escore-z; ^b kg/m²; ^c kg; ^d cm; ^e Percentil; ^f percentual.

Continuação da Tabela 2. Descrição dos estudos sobre tabagismo materno na gestação e medidas de adiposidade nos filhos.

Autoria (Ano de publicação)	Local do estudo	Delineamento do Estudo	Amostra (n)	Idade (anos)	Co-variáveis	Coeficiente Beta ajustado (IC 95%)
Florath <i>et al.</i> (2014)	Alemanha	Coorte	609	8	IMC paterno ao nascimento da criança, escolaridade paterna, IMC pré-gestacional materno, IMC ao nascer, ganho de peso mensal do nascimento até um ano, aleitamento materno exclusivo, altura aos 8 anos, tempo assistindo TV aos 8 anos, atividades esportivas aos 8 anos, escore da dieta aos 8 anos, idade na época das medidas antropométricas.	IMC: 0,73 (0,21 ; 1,35) ^b
Suzuki <i>et al.</i> (2014)	Japão	Coorte	2230	3	IMC materno, IMC da criança ao nascer.	IMC ^b Masculino: 0,44 (0,13 ; 0,75) Feminino: 0,16 (-0,18 ; 0,56)
Grzeskowiak <i>et al.</i> (2015)	Austrália	Coorte	7658	4 - 5	Idade materna, nível socioeconômico, raça, paridade e diabetes (pré-existente e gestacional), IMC materno.	IMC ^a 0,21 (0,13 ; 0,29) 1-9 cigarros/dia: 0,12 (0,01 ; 0,22) 10-19 cigarros/dia: 0,21 (0,12 ; 0,31) ≥ 20 cigarros/dia: 0,33 (0,16 ; 0,50)
Li <i>et al.</i> (2016)	Portugal	Transversal	17286	3 - 10	Idade materna, escolaridade materna, trabalho materno, IMC materno, paridade, idade gestacional, peso ao nascer, mãe sem companheiro, alimentação infantil, tempo vendo TV.	IMC ^b Masculino: 0,39 (0,25 ; 0,53) Feminino: 0,46 (0,31 ; 0,62) Perímetro da cintura ^d Masculino: 0,55 (0,24 ; 0,87) Feminino: 0,82 (0,45 ; 1,19)

^a Escore-z; ^b kg/m²; ^c kg; ^d cm; ^e Percentil; ^f percentual.

2.2.2 Tabagismo materno durante a gestação e peso ao nascer na terceira geração

Os efeitos do tabagismo materno na gestação sobre o peso ao nascer são bem conhecidos. Em 1987, revisão sistemática e meta-análise realizada por Kramer identificou 121 publicações sobre a associação entre tabagismo materno na gestação e baixo peso ao nascer. Os recém-nascidos de mães que fumaram durante a gestação pesavam em média 149,4 gramas a menos do que os filhos de mães que não fumaram na gravidez, sendo o déficit estimado para cada cigarro fumado por dia igual a 11,1 g (KRAMER, 1987).

No entanto, em relação ao efeito do tabagismo materno na gestação sobre o peso ao nascer na próxima geração, as evidências na literatura ainda são escassas. A busca nas bases de dados resultou em 387 artigos identificados, porém, ao final da seleção foram identificados apenas três estudos que examinaram a influência do tabagismo na gestação no peso ao nascer da próxima geração (Figura 2). A Tabela 3 apresenta brevemente algumas características e os principais resultados dos estudos sobre o efeito do tabagismo materno na gestação no peso ao nascer na próxima geração.

O primeiro estudo, realizado Hyppönen, Smith e Power (2003), envolveu filhos de mulheres membros da coorte de nascimentos de 1958 do Reino Unido, que tinham dados completos sobre tabagismo das mães e avós e características de nascimento dos mesmos e de suas mães. Os resultados do estudo sugeriram menor peso ao nascer nos netos das avós que fumaram durante a gestação, porém este efeito foi eliminado após ajuste para tabagismo materno. Além disso, quando ajustado para outras variáveis, o tabagismo das avós foi positivamente associado com o peso ao nascer dos netos.

No segundo estudo, Misra e colaboradores (2005) analisaram dados de três gerações de uma pesquisa realizada em Baltimore. Foram utilizadas informações de mulheres, filhas de participantes inscritas no *Collaborative Perinatal Project* entre 1959 e 1965, que foram seguidos até idades 27-33 anos no *Pathways to Adulthood Study*, e seus descendentes com informações referentes à gestação e nascimento obtidos no *Pathways Study*. Na análise ajustada, observou-se que o tabagismo pré-natal teve pequeno efeito se apenas a mãe fumou durante a gravidez, mas um efeito consideravelmente maior foi observado se a avó e a mãe fumaram na gestação,

sendo observado menor peso ao nascer nas crianças cujas mães e avós fumaram na gestação.

Mais recentemente, Rillamas-Sun, Harlo e Randolph Jr (2014) analisaram o peso ao nascer de recém-nascidos de acordo com o tabagismo na gestação de suas mães e avós. Em 2008, as mães dessas crianças foram entrevistadas no *Michigan Bone Health and Metabolism Study* e relataram se a sua própria mãe tinha fumado durante sua gravidez, e as histórias de nascimento de seus filhos. As análises foram realizadas para as avós nascidas entre 1904-1928 e entre 1929-1945 visando determinar os potenciais efeitos de coorte de nascimento. Não foram observadas diferenças significativas no peso ao nascer dos netos das avós nascidas de 1904 a 1928 em cada grupo de comparação. No entanto, nos recém-nascidos netos das avós nascidas entre 1929 e 1945, ao contrário do observado no estudo de Misra e colaboradores (2005), a diferença ajustada no peso ao nascer foi maior quando a avó e a mãe fumaram na gestação. Por outro lado, quando somente a mãe fumou durante a gravidez, observou-se uma diferença média ajustada de peso de nascimento menor nessas crianças.

Em resumo, as evidências sobre o efeito intergeracional do tabagismo materno na gestação sobre o peso ao nascer são escassas e heterogêneas. Nesse contexto, mais estudos são necessários para investigar o impacto do tabagismo durante a gestação nas subseqüentes gerações, e os novos estudos devem avaliar além do efeito intergeracional, estudar as consequências cumulativas através das gerações e todas estas estimativas devem ser controladas para possíveis fatores de confusão.

Tabela 3. Descrição dos estudos sobre o efeito do tabagismo materno durante a gestação sobre o peso ao nascer da terceira geração.

Autoria (ano de publicação)	Local do estudo	Amostra (n)	Co-variáveis	Coeficiente beta ajustado (IC95%) ^a
Hyppönen, Smith e Power (2003)	Reino Unido	9028	¹ Tabagimo materno	¹ β= 0 (-26,0 ; 26,0)
			² Peso ao nascer materno, altura adulta e IMC	² β= 45 (10,0 ; 80,0)
Misra, Astone e Lynch (2005)	Estados Unidos	989	³ Sexo da criança; idade e escolaridade materna no nascimento da criança; raça, peso ao nascer, altura na vida adulta, bem-estar no ambiente familiar e hospitalização na infância maternos; altura adulta da avó, IMC, escolaridade, relação de pobreza da avó ao nascimento da mãe; histórico de DSTs na avó.	<i>Avó e mãe fumaram na gestação:</i> ³ β= -284 (-404 ; -165)
			⁴ Co-variáveis listadas em ³ e paridade materna ao nascimento da criança.	<i>Somente mãe fumou na gestação:</i> ⁴ β= -21 (-138 ; 97)
<i><u>Avós nascidas de 1929 a 1945</u></i>				
Rillamas-Sun, Harlo e Randolph Jr (2014)	Estados Unidos	935	Status de nascimento do primeiro nascimento e sexo da 3ª geração; status marital, escolaridade, IMC e altura na vida adulta maternos; Status do primeiro nascimento e filho única da 2ª geração; Peso ao nascer e ano de nascimento maternos.	<i>Avó e mãe fumaram na gestação:</i> β= 346 (64 ; 628)
				<i>Somente mãe fumou na gestação:</i> β= -174 (-339 ; -9)

^a Gramas; IMC: Índice de massa corporal; DSTs: Doenças Sexualmente Transmissíveis.

3. Marco Teórico

3.1 Tabagismo materno durante a gestação e excesso de peso/adiposidade nos filhos

A prevalência da obesidade está aumentando em todo o mundo, transformando-se em um problema de saúde pública. Estudos têm mostrado que a prevalência de obesidade é mais elevada em indivíduos nascidos de mães que fumaram na gestação. Portanto, a cessação do tabagismo durante a gravidez pode ter efeitos benéficos a longo prazo na saúde da próxima geração (CHEN; MORRIS, 2007).

Alguns mecanismos têm sido propostos para explicar a associação entre fumo na gestação e excesso de peso nos filhos. Já está bem estabelecido que o tabagismo materno durante a gestação está associado com uma redução no peso de nascimento (KRAMER, 1987) e estudos sugerem que o baixo peso ao nascer programaria o desenvolvimento da obesidade (MALINA; KATZMARZYK; BEUNE, 1996 ; SINGHAL *et al.*, 2003).

A exposição do feto a nicotina poderia ser outro mecanismo. Pesquisas, tanto em animais como em humanos, sugerem que a nicotina atua central e periféricamente, reduzindo o apetite e o peso corporal, de forma que a abstinência de nicotina após o nascimento poderia resultar em hiperfagia e ganho de peso (WILLIAMSON *et al.* 1991; LI; PARKER; KANE, 2000 ; JO; TALMAGE; ROLE, 2002).

Em uma revisão sobre os efeitos a longo prazo da exposição fetal a nicotina, Bruin e colaboradores (2010) relatam que a exposição na gestação a nicotina pode resultar no aumento de peso e adiposidade corporal através de alterações no controle endócrino central da homeostase do peso corporal. Os sinais para regulação do peso corporal e balanço de energia são fundamentalmente integrados no hipotálamo, o qual é o mais importante centro cerebral para a regulação do apetite e homeostase do peso corporal. (BENOWITZ, 1999; JAUNIAUX; BURTON, 2007).

Outros fatores a serem considerados, seriam a maior prevalência de sedentarismo, distúrbios do comportamento alimentar, pior qualidade da dieta, e risco aumentado de dependência da nicotina entre os filhos de mães fumantes

(CRAWLEY; WHILE, 1996; JOHNSON *et al.* 1996; BURKE *et al.* 1998; CHEN; MORRIS, 2007).

A partir das evidências reportadas na literatura, construiu-se o modelo teórico da associação entre tabagismo materno na gestação e estado nutricional/adiposidade na vida adulta (Figura 3). No nível mais distal, encontram-se as variáveis socioeconômicas e demográficas ao nascer. A seguir encontram-se características obstétricas e antropométricas maternas. Nos níveis seguintes a variável de exposição (tabagismo materno durante a gestação), estão algumas possíveis variáveis mediadoras, tais como: aleitamento materno, atividade física e consumo alimentar na vida adulta, entre outros. Esse modelo, irá nortear as análises da associação entre exposição ao tabagismo materno pré-natal e estado nutricional/medidas de adiposidade na vida adulta.

1	Variáveis socioeconômicas e demográficas: <i>Renda familiar, Escolaridade, Cor da pele e Idade da mãe</i>
2	Variáveis obstétricas e antropométricas maternas: <i>Número de gestações, paridade, estado nutricional pré-gestacional</i>
3	Tabagismo materno durante a gestação
4	Variáveis perinatais: <i>Idade gestacional ao nascer, Peso ao nascer</i>
5	Variáveis da infância: <i>Aleitamento materno, Estado nutricional na infância</i>
6	Variáveis socioeconômicas e demográficas da vida adulta: <i>Renda familiar, Escolaridade, Cor da pele</i>
7	Variáveis comportamentais e de estilo de vida: <i>Atividade física, Consumo alimentar, Tabagismo, Consumo de álcool</i>
<u>Estado nutricional e Medidas de adiposidade na vida adulta</u> <u>(Aos 22 e 30 anos)</u>	

Figura 3. Modelo Teórico da associação entre tabagismo materno durante a gestação e estado nutricional/medidas de adiposidade na vida adulta.

3.2 Tabagismo materno durante a gestação e peso ao nascer na terceira geração

As evidências sobre os efeitos do tabagismo materno na gravidez no peso ao nascer têm sido restritas a duas gerações (KRAMER, 1987). No entanto, o peso ao nascimento também poderia ser influenciado por fatores relacionados as avós. Dessa forma, entender se os impactos deletérios do fumo sobre o peso ao nascer podem se estender a gerações subsequentes podem ser informativos numa perspectiva de saúde pública (RILLAMAS-SUN; HARLO; RANDOLPH JR, 2014).

Alguns estudos sugerem que a exposição da mulher ao tabagismo no útero poderia afetar gerações subsequentes através de mutações nas células germinativas ou alterações na expressão gênica (KAUFMAN; ADAM, 2002 ; TITUS-ERNSTOFF *et al.*, 2006).

Além disso, a restrição ao crescimento intrauterino decorrente da exposição ao tabaco na gestação pode afetar a altura da prole (MATIJASEVICH *et al.*, 2011 ; MARTÍNEZ-MESA *et al.*, 2012), que por sua vez está positivamente associada ao peso nascer dos filhos (HAN *et al.*, 2012). Deste modo, a restrição ao crescimento no útero teria um efeito intergeracional.

O tabagismo materno também pode aumentar o risco das filhas serem fumantes (LOUREIRO; SANZ-DE-GALDEANO; VURI, 2010 ; SULLIVAN; BOTTORFF; REID, 2011) e a exposição cumulativa ao tabaco através das gerações aumentaria o risco de obesidade. A Figura 4 apresenta o modelo teórico da associação entre tabagismo materno durante a gestação peso ao nascer na próxima geração. O modelo inclui variáveis da segunda e terceira geração de forma hierárquica, o qual norteará as análises para ambas as coortes de nascimentos de 1982 e 1993 de Pelotas - RS.

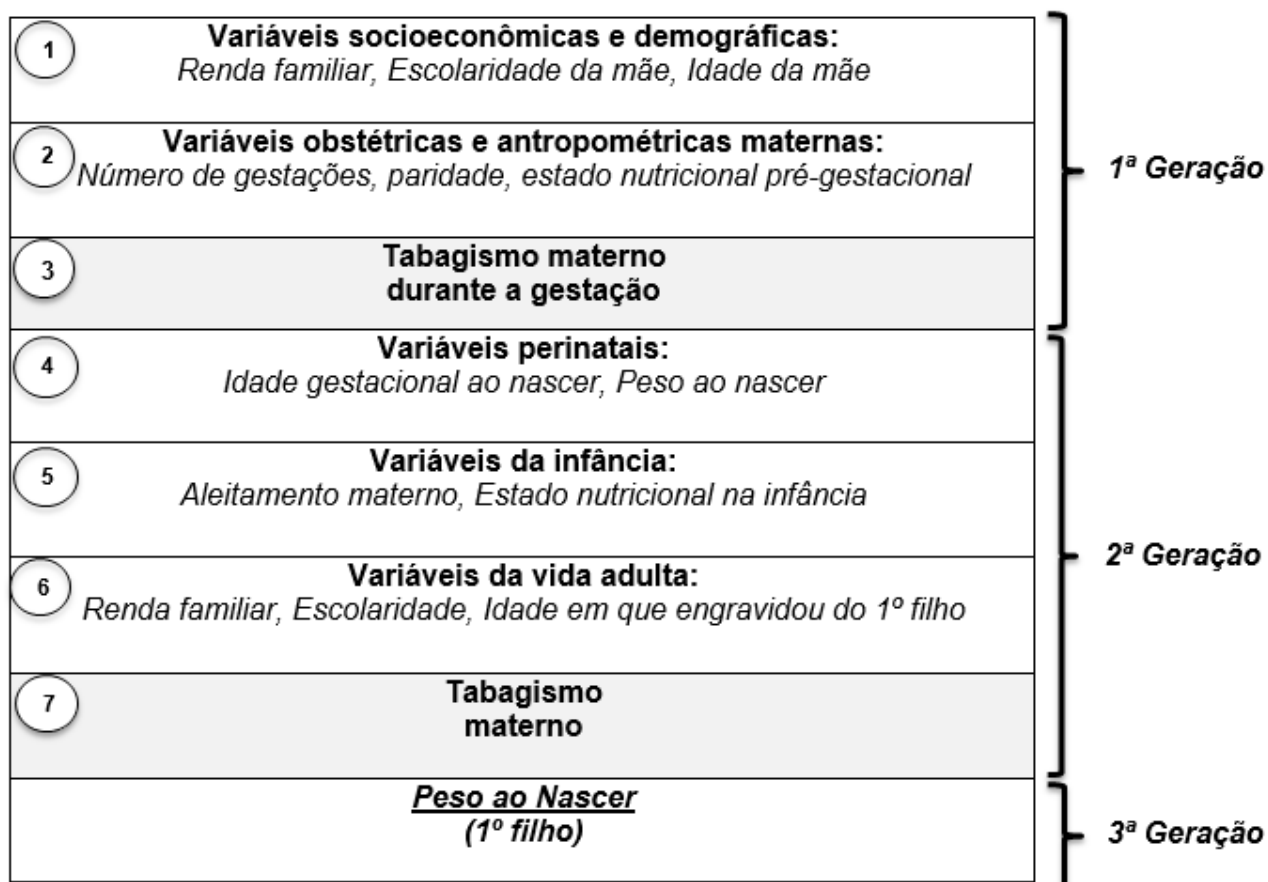


Figura 4. Modelo Teórico do efeito do tabagismo materno durante a gestação no peso ao nascer da terceira geração.

4. Justificativa

A prevalência de excesso de peso está aumentando em ritmo alarmante em diversas partes do mundo, de forma que esse cenário tem sido descrito como um problema de saúde pública, considerando os graves prejuízos à saúde e qualidade de vida, relacionados com a obesidade (SEIDELL; HALBERSTADT, 2015). Além de fatores como maus hábitos alimentares, estilo de vida sedentário, dentre outros componentes envolvidos na gênese do acúmulo de gordura corporal (MALIK; WILLETT; HU, 2013), a literatura também tem apontado o tabagismo materno na gestação como um fator associado a obesidade (CHEN, H.; MORRIS, 2007 ; INO, 2010). No entanto, a maioria dos estudos tem sido conduzida com indivíduos em idades mais precoces e poucos utilizaram medidas objetivas de adiposidade. Assim, considera-se relevante a realização de estudo com adultos visando avaliar o efeito da exposição ao tabaco na gestação no estado nutricional em uma amostra de indivíduos na idade adulta e as possíveis variáveis que poderiam mediar essa associação. Além disso, a realização de uma revisão sistemática com meta-análise dos estudos avaliando o efeito do tabagismo materno na gestação e adiposidade em indivíduos na adolescência e idade adulta se justifica ao considerarmos a relevância de estimarmos a magnitude desse efeito em longo prazo, bem como, avaliar o papel das possíveis fontes de heterogeneidade, colaborando também com o desenho de novos estudos sobre o tema.

Apesar do efeito do fumo materno na gravidez sobre o peso ao nascer ser bem conhecido (KRAMER, 1987), a maioria dos estudos tem sido restrita a duas gerações, e poucos estudos têm buscado investigar se esse efeito poderia se estender a terceira geração. Até o momento, apenas três estudos avaliaram o efeito do uso ao tabaco na gestação no peso ao nascer na terceira geração (HYPPÖNEN; SMITH; POWER, 2003 ; MISRA; ASTONE; LYNCH, 2005 ; RILLAMAS-SUN; HARLO; RANDOLPH JR, 2014), sendo necessários mais pesquisas para avaliar essa questão, investigando o efeito cumulativo da exposição ao fumo na gravidez, e as possíveis mediadores dessa associação.

Em resumo, a realização dos estudos propostos levará a melhor compreensão dos efeitos do tabagismo materno durante a gestação nos descendentes em longo prazo e na terceira geração, fornecendo novas evidências, as quais servirão como fontes de informação para o direcionamento das campanhas

de redução do tabagismo, uma vez que apesar da sua redução ao longo dos anos, a prevalência de fumo na gravidez ainda é elevada (LEVY *et al.*, 2013; SILVEIRA *et al.*, 2016).

5. Objetivos

5.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito da exposição ao tabagismo materno na gestação sobre o estado nutricional e composição corporal dos descendentes na vida adulta e o peso ao nascer na terceira geração nas coortes de nascimentos de 1982 e 1993, Pelotas – RS, Brasil.

5.2 Objetivos específicos

- Avaliar o efeito do tabagismo materno na gravidez sobre o estado nutricional e medidas de adiposidade dos descendentes na vida adulta;
- Investigar os fatores mediadores da associação entre tabagismo materno na gestação e excesso de peso / medidas de adiposidade dos descendentes na vida adulta;
- Realizar uma revisão sistemática e meta-análise dos estudos relatando a associação entre fumo materno na gravidez e excesso de peso / medidas de adiposidade na adolescência e na vida adulta;
- Avaliar o efeito do tabagismo materno durante a gestação sobre o peso ao nascer da terceira geração;
- Investigar o efeito cumulativo do fumo materno na gestação sobre o peso ao nascer da terceira geração e os possíveis fatores mediadores dessa associação.

6. Hipóteses

- Filhos de mães que fumaram na gestação apresentam maior risco de excesso de peso e maiores medidas de adiposidade na vida adulta;
- O efeito do tabagismo materno durante a gravidez sobre peso ao nascer é transmitido para a terceira geração;

7. METODOLOGIA

7.1 Delineamento do estudo

Estudo de coorte baseado nas informações de nascidos vivos em 1982 e 1993, na cidade de Pelotas, RS.

7.2 População alvo do estudo

Indivíduos nascidos nos hospitais da cidade de Pelotas em 1982 e 1993, cuja família residia na zona urbana da cidade.

7.3 Critérios de inclusão no estudo

Todos os participantes da coorte de 1982 e 1993 que foram avaliados no acompanhamento dos 30 anos e 23 anos, respectivamente, e que tem informações sobre fumo materno durante a gestação, medidas antropométricas e de composição corporal, e dados de peso ao nascer próxima geração.

7.4 Critérios de exclusão do estudo

Na avaliação da composição corporal foram excluídos os participantes, que apresentavam uma das seguintes condições:

- Grávidas ou aquelas em até três meses do período pós-parto;
- Participantes que não conseguiram ficar em posição ereta;
- Indivíduos que excederam os valores máximos dos instrumentos de medidas;

7.5 Coorte de nascidos vivos em Pelotas de 1982

Entre 1º de Janeiro e 31 de Dezembro de 1982, na cidade de Pelotas, foram identificados todos os nascimentos hospitalares (99,2% do total de nascimentos) e os nascidos vivos cuja família residia na área urbana foram examinados e as suas mães entrevistadas. Esses indivíduos têm sido acompanhados em diferentes momentos do ciclo vital. O Quadro 3 descreve brevemente os acompanhamentos realizados na coorte de 1982.

Quadro 3. População avaliada nos acompanhamentos da coorte de nascimentos de 1982 de Pelotas - RS.

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

7.5.1 Logística do acompanhamento aos 30 anos

Em 2012, realizou-se um novo acompanhamento dos membros da coorte quando os participantes completaram 30 anos. O acompanhamento foi realizado entre junho de 2012 e fevereiro de 2013.

7.5.1.1 Organização e planejamento do acompanhamento aos 30 anos

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

7.5.1.2 Localização dos participantes

Atualização de endereços e distribuição de folders

No acompanhamento realizado em 2004, dados de identificação, tais como: endereço e telefone haviam sido registrados para posterior contato. Em 2012, foram

selecionados quatro motoboys que foram nos endereços listados em 2004 e tentaram obter informações atualizadas do participante.

Quando o participante era localizado, este era informado sobre o novo acompanhamento e recebia um folder com informações sobre a pesquisa e alguns resultados dos acompanhamentos anteriores. Duas bolsistas ficaram responsáveis pela estratégia de busca. A partir da lista atualizada dos endereços e telefones foi possível iniciar os agendamentos, que começaram uma semana antes do trabalho de campo.

Divulgação nos meios de comunicação

Visando divulgar o acompanhamento da coorte de 1982 e aumentar a captação de participantes para o acompanhamento aos 30 anos foram divulgadas matérias nos meios de comunicação (TVs e rádios locais).

7.5.1.3 Recrutamento, treinamento, padronização e seleção da equipe de pesquisa

Em abril de 2012 teve início o recrutamento do pessoal que trabalhou na coleta de dados. Era exigido que o candidato fosse maior de 18 anos e tivesse ensino médio completo. Os treinamentos ocorreram em abril e maio de 2012, foram realizados treinamentos para as entrevistadoras e os responsáveis pelos equipamentos.

Para o questionário geral realizou-se um treinamento teórico-prático incluindo (a) leitura de cada bloco do questionário geral e do manual de instruções; (b) aplicações simuladas entre as próprias candidatas para avaliar o desempenho de cada uma.

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

7.5.1.4 Estudo piloto

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

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

7.5.1.5 Coleta de dados

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

7.6 Coorte de nascidos vivos em Pelotas de 1993

Em 1993, novamente as maternidades foram visitadas diariamente e todos os nascimentos identificados. Como em 1982, todos nascidos vivos cuja família morava na zona urbana do município foram examinados e as suas mães entrevistadas. Após o estudo perinatal, subamostras de crianças desta coorte foram visitadas na infância, e nos anos de 2004, 2008, 2011 e 2015 todos os membros da coorte foram procurados para um novo acompanhamento. O número de elegíveis e a taxa de resposta em cada um dos acompanhamentos realizados é apresentada no Quadro 4.

Quadro 4. População avaliada nos acompanhamentos da coorte de nascimentos de 1993 de Pelotas - RS.

Ano	População avaliada	Nº de elegíveis	Taxa de acompanhamento (%)
1993	Todas as crianças (estudo perinatal)	5265	-
1993	Amostra sistemática de 13% dos membros da coorte (1 mês)	655	99,1
1993	Amostra sistemática de 13% dos membros da coorte (3 meses)	655	98,3
1993	Todas as crianças com baixo peso ao nascer e 20% dos remanescentes (6 meses)	1460	96,8
1994	Todas as crianças com baixo peso ao nascer e 20% dos remanescentes (1 ano)	1460	93,4
1997	Todas as crianças com baixo peso ao nascer e 20% dos remanescentes (4 anos)	1460	87,2
2004	Todos os adolescentes (11 anos)	5249*	87,5
2008	Todos os adolescentes (15 anos)	5249	85,7
2011	Todos os participantes (18 anos)	5249	81,4
2015-2016	Todos os participantes (23 anos)	5249	76,3

* Ocorreram 16 recusas entre o total de nascimentos em 1993

7.6.1 Logística do acompanhamento aos 23 anos

Aos 23 anos, os participantes da coorte foram acompanhados novamente, sendo o acompanhamento realizado entre outubro de 2015 e julho de 2016.

7.6.1.1 Organização e planejamento do acompanhamento aos 23 anos

O planejamento do acompanhamento dos 23 anos teve início em outubro de 2014. A equipe de pesquisa do acompanhamento foi composta por pesquisadores e doutorandos do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, além de uma supervisora de campo. Uma série de reuniões da equipe se sucederam até o início do trabalho de campo, nas quais foram definidos os instrumentos e determinados os exames a serem realizados.

7.6.1.2 Localização dos participantes

Atualização dos endereços

Após o término do acompanhamento dos 18 anos da Coorte de 1993, foi realizada a atualização do banco de endereços dos jovens. A partir dos dados

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

Identificação no banco do Cartão SUS

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

Rastreamento nos domicílios e entrega de folders

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

Busca em redes sociais

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

Outras estratégias de busca dos

- **Indicação de membros da Coorte:** Desde o início do acompanhamento dos 22 anos, perguntava-se ao jovem se conhecia outro jovem participante da Coorte de 1993 e, em caso afirmativo, era solicitado nome e telefone deste participante.

- **Matérias veiculadas em meios de comunicação locais:** Com o objetivo de divulgar o acompanhamento da Coorte de 1993 e trazer mais participantes do estudo para a clínica, foram divulgadas matérias na RBS TV, Rádio Universidade e Jornal Diário Popular.

7.6.1.3 Recrutamento, treinamento, padronização e seleção da equipe de pesquisa

A maior parte da equipe que atuou nesta etapa do estudo já se encontrava trabalhando na clínica, na Coorte 2004 durante o acompanhamento aos 11 anos de idade, dessa forma, apenas algumas vagas precisaram ser preenchidas. A seleção e recrutamento de pessoal para as vagas remanescentes ocorreu entre julho e agosto de 2015, onde puderam se candidatar indivíduos de ambos os sexos, com ensino superior completo. Os treinamentos ocorreram no período de 14/09 a 07/10 de 2015.

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

Os candidatos designados para o manejo dos equipamentos foram treinados através de uma capacitação de pessoal para manipular os seguintes instrumentos: 3D Photonic Scanner, Pletismografia por deslocamento de ar (BodPod), DXA, Espirômetro, DLCO e VOP.

7.6.1.4 Estudo piloto

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

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

7.6.1.5 Coleta de dados

Os jovens membros da coorte foram convidados a comparecer na Clínica Médica de Pesquisa em Saúde Coletiva do CPE para a coleta de dados do acompanhamento dos 23 anos. Após a leitura e assinatura do TCLE, o jovem era conduzido para os responsáveis pelo fluxo da clínica, os quais o encaminhavam para a realização dos procedimentos. Entre a realização dos exames e dos questionários, os jovens eram encaminhados à sala de recreação (entretenimento) onde era oferecido um lanche e acesso a netbooks com internet. Antes de deixar a clínica o jovem recebia uma ajuda de custo pelo tempo dispensado por sua participação no estudo.

7.7 Instrumentos e métodos

Todos as informações necessárias para a realização do presente projeto foram coletadas nos acompanhamentos das coortes de 1982 e 1993. Todos os instrumentos e equipamentos utilizados nas medidas e avaliações foram testados e calibrados antes do início do estudo.

7.7.1 Questionários

Os questionários foram aplicados aos participantes por entrevistadores previamente treinados. Cópias dos questionários utilizados estão disponíveis na página do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia e podem ser consultados no link a seguir: <http://www.epidemio-ufpel.org.br/site/content/downloads/index.php>.

7.7.2 Antropometria e avaliação da composição corporal

As medidas antropométricas foram realizadas após treinamento e padronização dos entrevistadores. A estatura foi aferida com estadiômetro desmontável (alumínio e madeira), o peso com a balança acoplada ao equipamento Bod Pod®, e o perímetro da cintura medido utilizando uma fita métrica inextensível com precisão de 0,1 cm.

A gordura corporal (em quilogramas e em percentual), bem como a sua distribuição foram avaliadas por meio do DXA (*Dual-energy X-ray absorptiometry*), modelo Lunar Prodigy da marca GE Healthcare®, que avalia a composição corporal através da atenuação de raios X pelos diferentes tecidos do corpo.

7.7.3 Avaliação do consumo calórico

Para avaliação do consumo alimentar e posterior estimativa do consumo calórico (kcal totais) foi aplicado um questionário de frequência alimentar semiquantitativo que continha as porções de consumo padronizadas e a frequência de consumo fechada/categorizada.

7.7.4 Avaliação do nível de atividade física

Para atividade física foi utilizado o *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) na versão longa (MARSHALL; BAUMAN, 2001), que classifica como “mais ativo” o indivíduo que realiza atividade física em pelo menos 150 minutos por semana, e “menos ativo” aquele que realiza menos de 150 minutos de atividade física por semana.

7.8 Variáveis

7.8.1 Variáveis dependentes

As seguintes variáveis dependentes serão utilizadas e analisadas de forma contínua:

- Índice de massa corporal (kg/m^2): Calculado a partir do peso em quilogramas e a altura em metros ao quadrado;
- Gordura corporal (%): Aferido através do DXA sendo o percentual de gordura corporal calculado automaticamente pelo computador;
- Índice de massa gorda (kg/m^2): Obtido a partir da massa gorda em quilogramas (estimada pelo DXA) e da altura em metros ao quadrado;
- Perímetro da cintura (cm): Medido em duplicata, no ponto do médio entre o último arco costal e a espinha ilíaca anterossuperior, sendo utilizada a média das duas medidas;
- Relação cintura/estatura: Calculado a partir do perímetro da cintura e a estatura, ambos em centímetros;
- Relação gordura androide/ginoide: Por meio do DXA, avaliou-se a distribuição de gordura na região androide (central: limite inferior na pelve e braços laterais) e ginoide (quadril e coxas: limites laterais na

região exterior da perna). A partir desses dados obteve-se a relação gordura androide/ginoide;

- Peso ao nascer da terceira geração - 1º filho (g): Informação obtida através do questionário aplicado ao participante da pesquisa.

7.8.2 Variável independente

A variável independente será o tabagismo materno durante a gestação, o qual será categorizado das seguintes maneiras:

- Dicotômica:
 - ✓ Fumou durante a gestação;
 - ✓ Não fumou durante a gestação;
- Categórica ordinal:
 - ✓ Não fumou durante a gestação;
 - ✓ Fumou de 1 a 14 cigarros por dia durante a gestação;
 - ✓ Fumou 15 ou mais cigarros por dia durante a gestação;

7.8.3 Possíveis variáveis de confusão

- **Associação entre tabagismo materno durante a gestação e estado nutricional / medidas de adiposidade na vida adulta**

Variáveis socioeconômicas e demográficas no nascimento:

- ✓ Renda familiar;
- ✓ Cor da pele, escolaridade e idade da mãe;
- ✓ Índice de bens;

Variáveis obstétricas e antropométricas maternas:

- ✓ Número de gestações;
- ✓ Paridade;
- ✓ Estado nutricional pré-gestacional;

- **Efeito do tabagismo materno durante a gestação no peso ao nascer da próxima geração.**

Variáveis socioeconômicas e demográficas no nascimento (1ª geração):

- ✓ Renda familiar;

- ✓ Cor da pele, escolaridade e idade da mãe;
- ✓ Índice de bens;

Variáveis obstétricas e antropométricas maternas (1ª geração):

- ✓ Número de gestações;
- ✓ Paridade;
- ✓ Estado nutricional pré-gestacional;

7.8.4 Possíveis variáveis mediadoras

- **Associação entre tabagismo materno durante a gestação e estado nutricional / medidas de adiposidade na vida adulta**

Como possíveis variáveis mediadoras serão consideradas as variáveis a seguir (Figura 5):

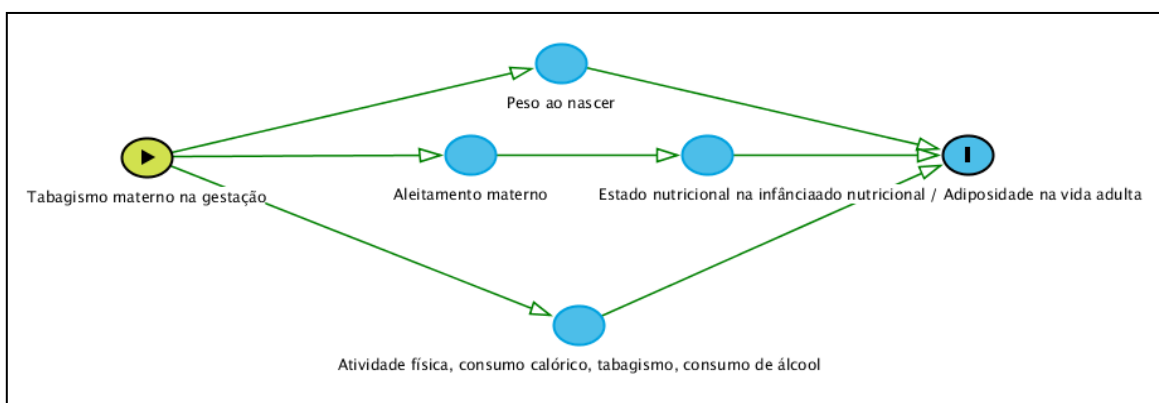


Figura 5. Possíveis variáveis mediadoras na associação entre tabagismo materno na gestação e estado nutricional / medidas de adiposidade na vida adulta.

- **Efeito do tabagismo materno durante a gestação no peso ao nascer da próxima geração**

As variáveis peso ao nascer e tabagismo da segunda geração, serão consideradas como possíveis mediadoras, conforme a Figura 6:

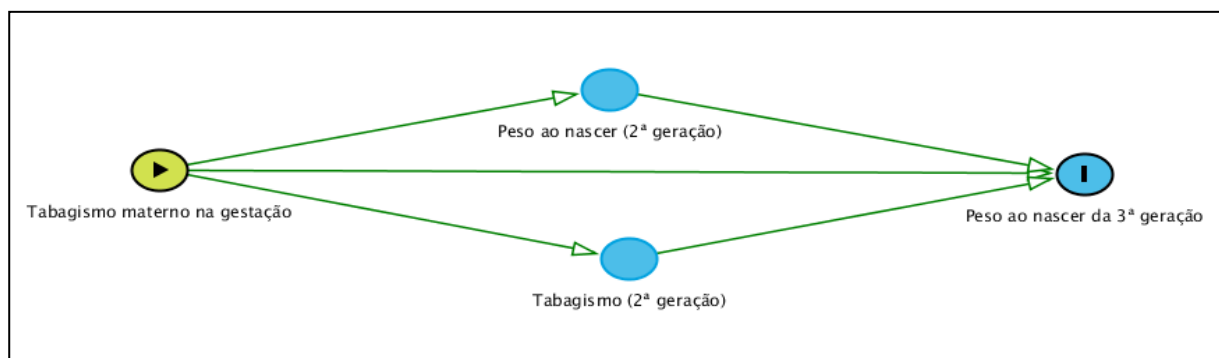


Figura 6. Possíveis variáveis mediadoras na associação entre tabagismo materno na gestação e peso ao nascer da terceira geração.

7.9 Cálculo do poder

Para cada um dos desfechos foi realizado o cálculo do poder considerando-se um alfa de 5% (Quadro 5). Os cálculos foram realizados no programa Stata versão 13.0, a partir dos dados do acompanhamento aos 30 anos da coorte de 1982. Não foi possível obter ainda os dados do acompanhamento aos 23 anos da coorte de 1993.

Quadro 5. Cálculo do poder para as variáveis desfecho estudadas.

Desfechos	Média (DP)	n1	n2	Diferença esperada	M1	M2	Poder (%)
Índice de massa corporal (kg/m ²)	26,8 (5,5)	1295	2406	0,5	27,0	26,5	75,1
	26,8 (5,5)	1295	2406	1,0	27,2	26,2	99,9
	26,8 (5,5)	1295	2406	2,0	27,7	25,7	100,0
	26,8 (5,5)	1295	2406	3,0	28,2	25,2	100,0
Gordura corporal (%)	31,9 (11,5)	1295	2406	1,0	31,5	30,5	71,3
	31,9 (11,5)	1295	2406	1,5	30,6	29,1	96,6
	31,9 (11,5)	1295	2406	2,0	31,4	29,4	99,9
	31,9 (11,9)	1295	2406	2,5	32,3	29,8	100,0
Índice de massa gorda (kg/m ²)	8,8 (4,3)	1295	2406	0,4	8,4	8,0	77,0
	8,8 (4,3)	1295	2406	0,6	8,2	7,6	98,2
	8,8 (4,3)	1295	2406	0,8	8,5	7,7	100,0
	8,8 (4,3)	1295	2406	1,0	8,6	7,6	100,0
Perímetro da cintura (cm)	84,8 (12,6)	1295	2406	1,0	84,0	83,0	63,4
	84,8 (12,6)	1295	2406	1,5	85,2	83,7	93,2
	84,8 (12,6)	1295	2406	2,0	84,3	82,3	99,6
	84,8 (12,6)	1295	2406	2,5	84,7	82,2	100,0
Relação cintura/estatura	0,51(0,07)	1295	2406	0,01	0,52	0,51	98,6
	0,51 (0,07)	1295	2406	0,02	0,50	0,48	100,0
	0,51 (0,07)	1295	2406	0,03	0,53	0,50	100,01
	0,51 (0,07)	1295	2406	0,04	0,51	0,47	00,0

Relação gordura androide/ginoide	0,46 (0,06)	1295	2406	0,01	0,47	0,46	99,8
	0,46 (0,06)	1295	2406	0,02	0,49	0,47	100,0
	0,46 (0,06)	1295	2406	0,03	0,45	0,42	100,0
	0,46 (0,06)	1295	2406	0,04	0,48	0,44	100,0
Peso ao nascer da 3ª geração (g)	3123,5 (585,8)	1295	2406	60,0	3128,2	3068,2	84,4
	3123,5 (585,8)	1295	2406	80,0	3125,3	3045,3	97,7
	3123,5 (585,8)	1295	2406	100,0	3130,1	3030,1	99,9
	3123,5 (585,8)	1295	2406	120,0	3124,7	3004,7	100,0

DP = Desvio-padrão; n1 = Número de expostos (mãe fumou na gestação); n2 = Número de não expostos (mãe não fumou na gestação); M1 = Média esperada nos expostos (mãe fumou na gestação); M2 = média esperada nos não expostos (mãe não fumou na gestação).

7.10 Análise dos dados

Os dados serão analisados no *software* Stata versão 13.0. Inicialmente as amostras serão caracterizadas, sendo as variáveis categóricas descritas pelas frequências absolutas e relativas e as quantitativas através de medidas de tendência central e de dispersão. Após a realização das análises descritivas, serão realizadas as análises planejadas para cada um dos artigos.

7.10.1 Análise dos dados do Artigo 1

Tabagismo materno durante a gestação: Efeito sobre o estado nutricional e medidas de adiposidade dos descendentes na vida adulta.

Para o primeiro artigo serão utilizadas as variáveis de exposição e desfecho apresentadas abaixo, conforme definidas nos itens 7.8.1 e 7.8.2.

- ✓ Exposição: Tabagismo materno durante a gestação.
- ✓ Desfechos: Índice de massa corporal, Gordura corporal, Índice de massa gorda, Perímetro da cintura, Relação cintura/estatura, Relação gordura androide/ginoide,

Os desfechos serão analisados como variáveis contínuas, através da análise de regressão linear para obtenção das estimativas de efeito e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. As análises serão ajustadas para possíveis fatores de confusão, de acordo com o modelo teórico previamente estabelecido (Figura 5).

Além disso, pretende-se realizar análise de mediação, usando G-Formula, para avaliar o quanto do efeito do tabagismo materno durante a gravidez, passa através de variáveis mediadoras (tais como: peso ao nascer, aleitamento materno). Serão então estimados os efeitos total, diretos, (que não passam pelo mediador) e indiretos (que passam pelo mediador) da exposição sobre cada desfecho.

7.10.2 Análise dos dados do Artigo 2

Tabagismo materno durante a gestação e excesso de peso nos filhos: Revisão sistemática e meta-análise.

Para realização da revisão sistemática, inicialmente será realizada a busca dos artigos nas bases de dados PubMed e LILACS, não sendo delimitado o período e idioma das publicações, utilizando-se os termos de busca conforme apresentados no Quadro 6.

Após a busca nas bases de dados e exclusão das duplicatas, os artigos obtidos serão analisados por dois revisores independentes e as discordâncias resolvidas por um terceiro revisor. Para a seleção dos artigos, serão considerados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

- Critérios de inclusão: Artigos originais que avaliaram a associação entre tabagismo materno na gravidez e excesso de peso e/ou medidas de adiposidade corporal (índice de massa corporal, percentual de gordura corporal, índice de massa gorda, perímetro da cintura, relação cintura/estatura, relação gordura androide/ginoide), englobando indivíduos na adolescência e na vida adulta (idade igual ou superior a 10 anos).
- Critérios de exclusão: Cartas, comentários, editoriais, artigos de revisão. Também serão excluídos estudos realizados com animais, e cuja exposição não foi o uso de tabaco materno na gestação, por exemplo, estudos que avaliaram o fumo de outras drogas ou que avaliaram o efeito do fumo passivo na gestação.

Inicialmente, será realizada a leitura dos títulos e excluídos os artigos claramente irrelevantes para o objetivo do estudo. Em seguida, serão lidos os resumos visando captar os artigos com potencial para inclusão na revisão, a serem lidos na íntegra. Após a leitura dos textos completos, serão selecionados os artigos para serem incluídos no artigo de revisão.

Quadro 6. Termos de busca nas bases de dados para revisão sistemática de artigos sobre o tabagismo materno durante a gestação e excesso de peso / medidas de adiposidade nos filhos.

Termos de Busca	Base de Dados - PubMed
Exposição	(((((cigarette smoke pregnancy) OR cigarette smoking pregnancy) OR intrauterine tobacco smoke exposure) OR maternal smoking during pregnancy) OR maternal smoking pregnancy) OR nicotine pregnancy) OR nicotine pregnant) OR prenatal smoke) OR prenatal smoking) OR prenatal smoke exposure) OR prenatal smoking exposure) OR prenatal tobacco) OR prenatal tobacco exposure) OR prenatal tobacco smoke) OR smoke pregnancy) OR smoke pregnant) OR smoking pregnancy) OR smoking pregnant) OR smoke pregnancy effect) OR smoking pregnant effects) OR smoking pregnancy offspring) OR tobacco pregnancy) OR tobacco pregnant) OR tobacco smoke pregnancy) OR tobacco smoking pregnancy)) [All Fields] AND
Desfechos	(((((abdominal adiposity) OR abdominal obesity) OR adiposity) OR adiposity index) OR adiposity risk) OR android gynoid fat) OR android gynoid fat ratio) OR android obesity) OR body adiposity) OR body adiposity index) OR body composition) OR body composition measurement) OR body fat) OR body fat distribution) OR body fat mass) OR body fat measurement) OR body fat percent) OR body fat percentage) OR body fat percentage measurement) OR body mass index) OR body mass index obesity) OR bmi) OR bmi obesity) OR fat mass) OR fat distribution) OR gynoid fat) OR gynoid obesity) OR obese overweight) OR obesity) OR obesity body mass index) OR obesity bmi) OR obesity overweight) OR obesity risk) OR overweight) OR overweight obesity) OR overweight obese) OR percent body fat) OR percentage body fat) OR waist circumference) OR waist circumference measurement) OR waist circumference obesity) OR waist height ratio) OR waist hip ratio) OR waist to height ratio) OR waist to hip ratio) OR waist-to-height ratio) OR waist-to-hip ratio)) AND (((adolescent) OR adolescents) OR adolescence) OR adolescence age) OR adult) OR adult) OR adult age [All Fields]
Termos de Busca	Base de Dados - LILACS
Exposição	(((((“CIGARRETTE-SMOKING”) or “NICOTINE”) or “SMOKE”) or “SMOKE-EXPOSURE”) or “SMOKE/TOBACCO”) or “SMOKING”) or “SMOKING/NICOTINE” [Palavras] and (((“PREGNANCY”) or “PREGNANT”) or “PREGNANT WOMEN”) or “PRENATAL” [Palavras] and
Desfechos	(((((“ABDOMINAL CIRCUMFERENCE”) or “ADIPOSITY”) or “ANDROID/GYNECOIDRATIO”) or “BODY COMPOSITION”) or “BODY FAT DISTRIBUTION”) or “BODY MASS INDEX”) or “FAT BODY”) or “OBESE”) or “OBESE/OVERWEIGHT”) or “OBESITY”) or “OBESITY, ABDOMINAL”) or “OBESITY-OVERWEIGHT”) or “OVERWEIGHT”) or “OVERWEIGHT-OBESE”) or “OVERWEIGHT-OBESITY”) or “WAIST CIRCUMFERENCE”) or “WAIST-HEIGHT RATIO”) or “WAIST-HIP RATIO”) or “WAIST-TOHEIGHTRATIO”) or “WAIST-TOHIPRATIO” [Palavras] (“ADOLESCENT”) or “ADOLESCENTS”) or “ADOLESCENCE” and (“ADULT”) or “ADULTS” [Palavras]

Após a seleção dos estudos, será realizada uma descrição das características dos mesmos, tais como: Ano de publicação, local do estudo, delineamento do estudo, faixa etária estudada, amostra, co-variáveis, dentre outras que julgarmos importantes.

Para a meta-análise, inicialmente serão extraídos os dados de número de indivíduos (com e sem o desfecho) em cada grupo de exposição, a medida de efeito (OR ou β) e o intervalo de confiança ou erro padrão, para elaboração do banco de dados para as análises posteriores.

A Análise dos dados será realizada no Stata 13.0. Utilizando comandos específicos, será gerado o gráfico “*Forest plot*”, e obtida a estimativa da medida de efeito agrupada (“*pooled effect*”). A avaliação da Heterogeneidade entre os estudos será realizada de forma visual por meio do *Forest plot* e aplicando-se um teste formal de heterogeneidade (I quadrado). Serão classificados como baixa, moderada e alta heterogeneidade entre os estudos, valores do teste I quadrado de 25-50%, 51-75%, > 75%, respectivamente. Para a estimativa dos efeitos agregados, na presença de alta heterogeneidade, será utilizado modelo de efeitos aleatórios e, caso contrário, modelo de efeitos fixos. A possibilidade de viés de publicação será verificada através do gráfico “*Funnel plot*” e do teste Egger, sendo realizados os ajustes necessários se detectada a presença desse viés.

7.10.3 Análise dos dados do Artigo 3

Tabagismo materno durante a gestação e peso ao nascer na terceira geração das coortes de nascimentos de 1982 e 1993, Pelotas - RS.

Para este último artigo, de acordo com o descrito nos itens 7.8.1 e 7.8.2, serão utilizadas as seguintes variáveis de exposição e desfecho:

- ✓ Exposição: Tabagismo materno durante a gestação.
- ✓ Desfecho: Peso ao nascer da terceira geração (1º filho).

O peso ao nascer será analisado como variável contínua, por meio de regressão linear para obtenção dos coeficientes de beta e seus respectivos intervalos de confiança de 95%, sendo as análises ajustadas para possíveis fatores de confusão, de acordo com o modelo teórico previamente estabelecido (Figura 6).

Além disso, também será realizada análise de mediação, bem como comparação dos efeitos intergeracionais entre as coortes de 1982 e 1993.

7.11 Aspectos éticos

Todos os acompanhamentos da coorte de Pelotas de 1982 e 1993 foram aprovados pelo comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas. O termo de consentimento informado foi assinado em todos os acompanhamentos pelos indivíduos ou seus responsáveis.

7.12 Cronograma

Atividade	2015 (bimestres)				2016 (bimestres)				2017 (bimestres)				2018 (bimestres)			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Revisão de literatura																
Elaboração do projeto																
Trabalho de campo*																
Análise dos dados																
Redação de artigos																
Defesa de tese																

* Realizado na coorte de 2015

7.13 Divulgação dos Resultados

Está prevista a divulgação no meio científico, através de publicações em periódicos de impacto na saúde pública e epidemiologia. Além disso, será divulgada uma nota para a imprensa local.

Referências

ADAMS, A.K.; HARVEY, H.E.; PRINCE, R.J. Association of maternal smoking with overweight at age 3 y in American Indian children. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 82, n. 2, p. 393-398, 2005.

BENOWITZ, N.L. Nicotine addiction. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 26, n. 3, p. 611-631, 1999.

BERGMANN, K.E.; BERGMANN, R.L.; VON KRIES, R.; BÖHM, O.; RICHTER, R.; DUDENHAUSEN, J. W.; WAHN, U. Early determinants of childhood overweight and adiposity in a birth cohort study: role of breast-feeding. **International Journal of Obesity**, v. 27, n. 2, p. 162-172, 2003.

BITTOUN, R.; FEMIA, G. Smoking cessation in pregnancy. **Obstetric Medicine: The Medicine of Pregnancy**, v. 3, n. 3, p. 90-93, 2010.

BLOCK, G.; GILLESPIE, C.; ROSENBAUM, E. H.; JENSON, C. A rapid food screener to assess fat and fruit and vegetable intake. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 18, n. 4, p. 284-288, 2000.

BLOOD-SIEGFRIED, J.; RENDE, E. K. The Long-Term Effects of Prenatal Nicotine Exposure on Neurologic Development. **Journal of Midwifery & Women's Health**, v. 55, n. 2, p. 143-152, 2010.

BRUIN, J. E.; GERSTEIN, H. C.; HOLLOWAY, A. C. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. **Toxicological Sciences**, v. 116, n. 2, p. 364-374, 2010.

BURKE, V.; GRACEY, M. P.; MILLIGAN, R. A. K.; THOMPSON, C.; TAGGART, A. C.; BEILIN, L. Parental smoking and risk factors for cardiovascular disease in 10- to 12-year-old children. **The Journal of Pediatrics**, v. 133, n. 2, p. 206-213, 1998.

CHEN, A.; PENNELL, M. L.; KLEBANOFF, M. A.; ROGAN, W. J.; LONGNECKER, M. P. Maternal smoking during pregnancy in relation to children overweight: Follow-up to age 8 years. **International Journal of Epidemiology**, v. 35, n. 1, p. 121-130, 2006.

CHEN, H.; MORRIS, M. J. Maternal smoking - A contributor to the obesity epidemic?. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 1, n. 3, p. 155-163, 2007.

CRAWLEY H.F; WHILE, D. Parental smoking and the nutrient intake and food choice of British teenagers aged 16–17 years. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 50, n. 3, p. 306-312, 1996.

DEMPSEY, D. A.; BENOWITZ, N. L. Risks and benefits of nicotine to aid smoking cessation in pregnancy. **Drug Safety**, v. 24, n. 4, p. 277-322, 2001.

DUBOIS, L.; GIRARD, M. Early determinants of overweight at 4.5 years in a population-based longitudinal study. **International Journal of Obesity**, v. 30, n. 4, p. 610-617, 2006.

DURMUŞ, B.; KRUIHOF, C. J.; GILLMAN, M. H.; WILLEMSSEN, S. P.; HOFMAN, A.; RAAT, H.; EILERS, P. H. C.; STEEGERS, E. A. P.; JADDOE, V. W. Parental smoking during pregnancy, early growth, and risk of obesity in preschool children: the Generation R Study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 94, n. 1, p. 164-171, 2011.

DURMUŞ, B.; HEPPE, D. H. M.; TAAL, H. R.; MANNIESING, R.; RAAT, H.; HOFMAN, A.; STEEGERS, E. A. P.; GAILLARD, R.; JADDOE, V. W. V. Parental smoking during pregnancy and total and abdominal fat distribution in school-age children: the Generation R Study. **International Journal of Obesity**, v. 38, n. 7, p. 966-972, 2014.

FLORATH, I.; KOHLER, M.; WECK, M. N.; BRANDT, S.; ROTHENBACHER, D.; SCHÖTTKER, B.; BRENNER, H. Association of pre-and post-natal parental smoking with offspring body mass index: an 8-year follow-up of a birth cohort. **Pediatric Obesity**, v. 9, n. 2, p. 121-134, 2014.

GOLDANI, M. Z.; HAEFFNER, L. S. B.; AGRANONIK, M.; BARBIERI, M. A.; BETTIOL, H.; SILVA, A. A. M. Do early life factors influence body mass index in adolescents?. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, n. 9, p. 1231-1236, 2007.

GRZESKOWIAK, L. E.; HODYL, N. A.; STARK, M. J.; MORRISON, J. L.; CLIFTON, V. L. Association of early and late maternal smoking during pregnancy with offspring body mass index at 4 to 5 years of age. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 6, n. 06, p. 485-492, 2015.

HAN, Z.; LUTSIV, O.; MULLA, S.; MCDONALD, S. D. Maternal height and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 34, n. 8, p. 721-746, 2012.

HARRIS, H. R.; WILLETT, W. C.; MICHELS, K. B. Parental smoking during pregnancy and risk of overweight and obesity in the daughter. **International Journal of Obesity**, v. 37, n. 10, p. 1356-1363, 2013.

HYPPÖNEN, E.; SMITH, G. D.; POWER, C. Effects of grandmothers' smoking in pregnancy on birth weight: intergenerational cohort study. **BMJ**, v. 327, n. 7420, p. 898, 2003.

HORTA, B. L.; VICTORA, C. G.; MENEZES, A. M.; BARROS, F. C. Environmental tobacco smoke and breastfeeding duration. **American Journal of Epidemiology**, v. 146, n. 2, p. 128-133, 1997.

INO, T. Maternal smoking during pregnancy and offspring obesity: Meta-analysis. **Pediatrics International**, v. 52, n. 1, p. 94-99, 2010.

JAUNIAUX, E.; BURTON, G.J. Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the feto-placental unit. **Early Human Development**, v. 83, n. 11, p. 699-706, 2007.

JO, Y.H.; TALMAGE, D.A.; ROLE, L.W. Nicotinic receptor-mediated effects on appetite and food intake. **Journal of Neurobiology**, v. 53, n. 4, p. 618-632, 2002.

JOHNSON, R.K.; WANG, M.; SMITH, M.J.; CONNOLLY, G. The association between parental smoking and the diet quality of low-income children. **Pediatrics**, v. 97, n. 3, p. 312-317, 1996.

KAUFMAN, R. H.; ADAM, E. Findings in female offspring of women exposed in utero to diethylstilbestrol. **Obstetrics & Gynecology**, v. 99, n. 2, p. 197-200, 2002.

KOSHY, G.; DELPISHEH, A.; BRABIN, B.J. Dose response association of pregnancy cigarette smoke exposure, childhood stature, overweight and obesity. **The European Journal of Public Health**, v. 21, n. 3, p. 286-291, 2011.

KRAMER, M. S. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 65, n. 5, p. 663-737, 1987.

LASSEN, K.; OEI, T.P.S. Effects of maternal cigarette smoking during pregnancy on long-term physical and cognitive parameters of child development. **Addictive Behaviors**, v. 23, n. 5, p. 635-653, 1998.

LEARY, S.D.; SMITH, G.D.; ROGERS, I. S.; REILLY, J. J.; WELLS, J. C.; NESS, A.R. Smoking during pregnancy and offspring fat and lean mass in childhood. **Obesity**, v. 14, n. 12, p. 2284-2293, 2006.

LEVY, D.; JIANG, M.; SZKLO, A.; ALMEIDA, L. M.; AUTRAN, M.; BLOCH, M. Smoking and adverse maternal and child health outcomes in Brazil. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 15, n. 11, p. 1797-1804, 2013.

LI, M.D.; PARKER, S.L.; KANE, J.K. Regulation of feeding-associated peptides and receptors by nicotine. **Molecular Neurobiology**, v. 22, n. 1-3, p. 143-165, 2000.

LI, L.; PETERS, H.; GAMA, A.; CARVALHAL, M.I.M.; NOGUEIRA, H.G.M.; ROSADO-MARQUES, V.; PADEZ, C. Maternal smoking in pregnancy association with childhood adiposity and blood pressure. **Pediatric Obesity**, v. 11, n. 3, p. 202-209, 2016.

LOUREIRO, M. L.; SANZ-DE-GALDEANO, A.; VURI, D. Smoking habits: like father, like son, like mother, like daughter?. **Oxford Bulletin of Economics and Statistics**, v. 72, n. 6, p. 717-743, 2010.

MALIK, V. S.; WILLETT, W. C.; HU, F. B. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 9, n. 1, p. 13-27, 2013.

MALINA, R. M.; KATZMARZYK, P. T.; BEUNEN, G. Birth weight and its relationship to size attained and relative fat distribution at 7 to 12 years of age. **Obesity Research**, v. 4, n. 4, p. 385-390, 1996.

MAMUN, A.A.; LAWLOR, D.A.; ALATI, R.; O'CALLAGHAN, M. J.; WILLIAMS, G.M.;NAJMAN, J.M.. Does maternal smoking during pregnancy have a direct effect on future offspring obesity? Evidence from a prospective birth cohort study. **American Journal of Epidemiology**, v. 164, n. 4, p. 317-325, 2006.

MAMUN, A. A.; O'CALLAGHAN, M. J.; WILLIAMS, G. M.;NAJMAN, J. M. Maternal smoking during pregnancy predicts adult offspring cardiovascular risk factors-evidence from a community-based large birth cohort study. **PloS one**, v. 7, n. 7, p. e41106, 2012.

MARSHALL, A.; BAUMAN, A. The International Physical Activity Questionnaire: Summary Report of the Reliability & Validity Studies. **The IPAQ Executive Committee**, 2001.

MARTÍNEZ-MESA, J.; MENEZES, A. M.; GONZÁLEZ, D. A.; HORTA, B. L.; MATIJASEVICH, A.; GIGANTE, D. P.; HALLAL, P. C. Life course association of maternal smoking during pregnancy and offspring's height: data from the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort. **Journal of Adolescent Health**, v. 51, n. 6, p. S53-S57, 2012.

MATIJASEVICH, A.; BRION, M. J.; MENEZES, A. M.; BARROS, A. J.; SANTOS, I. S.; BARROS, F. C. Maternal smoking during pregnancy and offspring growth in childhood: 1993 and 2004 Pelotas cohort studies. **Archives of Disease in Childhood**, v. 96, n. 6, p. 519-525, 2011.

MATTSSON, K.; KÄLLÉN, K.; LONGNECKER, M. P.; RIGNELL-HYDBOM, A.; RYLANDER, L. Maternal smoking during pregnancy and daughters' risk of gestational diabetes and obesity. **Diabetologia**, v. 56, n. 8, p. 1689-1695, 2013.

MISRA, D. P.; ASTONE, N.; LYNCH, C. D. Maternal smoking and birth weight: interaction with parity and mother's own in utero exposure to smoking. **Epidemiology**, v. 16, n. 3, p. 288-293, 2005.

MIZUTANI, T.; SUZUKI, K.; KONDO, N.; YAMAGATA, Z. Association of maternal lifestyles including smoking during pregnancy with childhood obesity. **Obesity**, v. 15, n. 12, p. 3133-3139, 2007.

MØLLER, S. E.; AJSLEV, T. A.; ANDERSEN, C. S.; DALGÅRD, C.; SØRENSEN, T. I. Risk of childhood overweight after exposure to tobacco smoking in prenatal and early postnatal life. **PloS one**, v. 9, n. 10, p. e109184, 2014.

MOURTAKOS, S. P.; TAMBALIS, K. D.; PANAGIOTAKOS, D. B.; ANTONOGEORGOS, G.; ARNAOUTIS, G.; KARTEROLIOTIS, K.; SIDOSSIS, L. S. Maternal lifestyle characteristics during pregnancy, and the risk of obesity in the offspring: a study of 5,125 children. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 15, n. 1, p. 66, 2015.

OKEN, E.; HUH, S. Y.; TAVERAS, E. M.; RICH-EDWARDS, J. W.; GILLMAN, M. Association of maternal prenatal smoking with child adiposity and blood pressure. **Obesity research**, v. 13, n. 11, p. 2021-2028, 2005.

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

ONG, K. K.; PREECE, M. A.; EMMETT, P. M.; AHMED, M. L.; DUNGER, D. B. Size at birth and early childhood growth in relation to maternal smoking, parity and infant breast-feeding: Longitudinal birth cohort study and analysis. **Pediatric Research**, v. 52, n. 6, p. 863-867, 2002.

ONG, K. K.; DUNGER, D. B. Birth weight, infant growth and insulin resistance. **European Journal of Endocrinology**, v. 151, n. Suppl 3, p. U131-U139, 2004.

POWER, C.; JEFFERIS, B. J. M. H. Fetal environment and subsequent obesity: a study of maternal smoking. **International Journal of Epidemiology**, v. 31, n. 2, p. 413-419, 2002.

RAUM, E.; KÜPPER-NYBELEN, J.; LAMERZ, A.; HEBEBRAND, J.; HERPERTZ-DAHLMANN, B.; BRENNER, H. Tobacco smoke exposure before, during, and after pregnancy and risk of overweight at age 6. **Obesity**, v. 19, n. 12, p. 2411-2417, 2011.

REILLY, J. J.; ARMSTRONG, J.; DOROSTY, A. R.; EMMETT, P. M.; NESS, A.; ROGERS, I.; SHERRIFF, A. Early life risk factors for obesity in children: Cohort study. **BMJ**, v.330, p. 1357, 2005.

RILLAMAS-SUN, E.; HARLOW, S. D.; RANDOLPH JR, J. F. Grandmothers' smoking in pregnancy and grandchildren's birth weight: comparisons by grandmother birth cohort. **Maternal and Child Health Journal**, v. 18, n. 7, p. 1691-1698, 2014.

ROELANDS, J.; JAMISON, M. G.; LYERLY, A. D.; JAMES, A. H. Consequences of smoking during pregnancy on maternal health. **Journal of Women's Health**, v. 18, n. 6, p. 867-872, 2009.

SALSBERRY, P. J.; REAGAN, P. B. Dynamics of early childhood overweight. **Pediatrics**, v. 116, n. 6, p. 1329-1338, 2005.

SCHNEIDER, S.; HUY, C.; SCHUETZ, J.; DIEHL, K. Smoking cessation during pregnancy: a systematic literature review. **Drug and Alcohol Review**, v. 29, n. 1, p. 81-90, 2010.

SEIDELL, J. C.; HALBERSTADT, J. The global burden of obesity and the challenges of prevention. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 66, n. Suppl. 2, p. 7-12, 2015.

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

SILVEIRA, M. F.; MATIJASEVICH, A.; MENEZES, A. M. B.; HORTA, B. L.; SANTOS, I. S.; BARROS, A. J.; BARROS, F. C.; VICTORA, C. G. Secular trends in smoking during pregnancy according to income and ethnic group: four population-based perinatal surveys in a Brazilian city. **BMJ Open**, v. 6, n. 2, p. e010127, 2016.

SINGHAL, A.; WELLS, J.; COLE, T. J.; FEWTRELL, M.; LUCAS, A. Programming of lean body mass: a link between birth weight, obesity, and cardiovascular disease?. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 77, n. 3, p. 726-730, 2003.

SIRI, W. E. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. In: J. BROZEK, A. H. (Ed.). **Techniques for measuring body composition**. Washington: National Academy of Science, 1961. p.223 - 244.

SLOTKIN, T. A. Cholinergic systems in brain development and disruption by neurotoxicants: nicotine, environmental tobacco smoke, organophosphates. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 198, n. 2, p. 132-151, 2004.

STÖGER, R. The thrifty epigenotype: an acquired and heritable predisposition for obesity and diabetes?. **Bioessays**, v. 30, n. 2, p. 156-166, 2008.

SULLIVAN, K. M.; BOTTORFF, J.; REID, C. Does mother's smoking influence girls' smoking more than boys' smoking? A 20-year review of the literature using a sex-and gender-based analysis. **Substance Use & Misuse**, v. 46, n. 5, p. 656-668, 2011.

SUZUKI, K.; ANDO, D.; SATO, M.; TANAKA, T.; KONDO, N.; YAMAGATA, Z. The association between maternal smoking during pregnancy and childhood obesity persists to the age of 9-10 years. **Journal of Epidemiology**, v. 19, n. 3, p. 136-142, 2009.

SUZUKI, K.; SATO, M.; ZHENG, W.; SHINOHARA, R.; YOKOMICHI, H.; YAMAGATA, Z. Effect of maternal smoking cessation before and during early pregnancy on fetal and childhood growth. **Journal of Epidemiology**, v. 24, n. 1, p. 60-66, 2014.

TITUS-ERNSTOFF, L.; TROISI, R.; HATCH, E. E.; WISE, L. A.; PALMER, J.; HYER, M.; HERBST, A. L. Menstrual and reproductive characteristics of women whose mothers were exposed in utero to diethylstilbestrol (DES). **International Journal of Epidemiology**, v. 35, n. 4, p. 862-868, 2006.

TOMÉ, F. S.; CARDOSO, V. C.; BARBIERI, M. A.; SILVA, A. A. M.; SIMÕES, V. M. F.; GARCIA, C. A.; BETTIOL, H. Are birth weight and maternal smoking during pregnancy associated with malnutrition and excess weight among school age children?. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, n. 9, p. 1221-1230, 2007.

TOSCHKE, A.; KOLETZKO, B.; SLIKKER, W.; HERMANN, M.; VON KRIES, R.. Childhood obesity is associated with maternal smoking in pregnancy. **European Journal of Pediatrics**, v. 161, n. 8, p. 445-448, 2002.

TOSCHKE, A. M.; MONTGOMERY, S. M.; PFEIFFER, U.; VON KRIES, R. Early intrauterine exposure to tobacco-inhaled products and obesity. **American Journal of Epidemiology**, v. 158, n. 11, p. 1068-1074, 2003.

VON KRIES, R.; TOSCHKE, A. M.; KOLETZKO, B.; SLIKKER, W. Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. **American Journal of Epidemiology**, v. 156, n. 10, p. 954-961, 2002.

WANG, L.; MAMUD, H. M.; WU, T. The impact of maternal prenatal smoking on the development of childhood overweight in school-aged children. **Pediatric Obesity**, v. 8, n. 3, p. 178-188, 2013.

WANG, L.; MAMUDU, H. M.; ALAMIAN, A.; ANDERSON, J. L.; BROOKS, B. Independent and joint effects of prenatal maternal smoking and maternal exposure to second-hand smoke on the development of adolescent obesity: A longitudinal study. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 50, n. 11, p. 908-915, 2014.

WHITAKER, R. C. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. **Pediatrics**, v. 114, n. 1, p. e29-e36, 2004.

WIDERØE M, VIK, T.; JACOBSEN, G.; BAKKETEIG, L. S. Does maternal smoking during pregnancy cause childhood overweight? **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 17, n. 2, p. 171-179, 2003.

WILLIAMSON, D. F.; MADANS, J.; ANDA, R. F.; KLEINMAN, J. C.; GIOVINO, G. A.; BYERS, T. Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. **New England Journal of Medicine**, v. 324, n. 11, p. 739-745, 1991.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks**. Geneva: WHO; 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Report on the Global tobacco epidemic, 2013. Enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship**. Geneva: WHO; 2013.

Após a qualificação, algumas modificações foram realizadas nos artigos previstos no projeto de pesquisa original, as quais são apresentadas a seguir:

Artigo 1

- Dentre as variáveis dependes deste estudo, foi excluído o percentual de gordura corporal, o qual sem levar em conta outras medidas antropométricas do indivíduo, como peso e estatura, não é capaz de inferir muito à respeito da composição corporal, que é melhor representada pelo índice de massa gorda. Além disso, incluiu-se o índice de massa magra e a estatura como variáveis dependentes;
- Foi incluída a duração do tabagismo na gestação (não fumou/fumou parte da gestação/fumou toda a gestação) como variável independente;
- Para aumentar a inferência causal, foram comparadas as estimativas de medida de efeito para o tabagismo materno e paterno;
- Dentre as variáveis mediadoras previstas nas análises iniciais, avaliou-se apenas os efeitos do peso ao nascer e o ganho de peso nos primeiros dois anos de vida, os quais a literatura sugere como principais mediadores na associação do tabagismo materno na gestação com a composição corporal dos descendentes.

Artigo 2

- Foi incluída a base de dados *Web of Science* como fonte de dados na busca dos artigos;
- Foram incluídos na revisão apenas os artigos originais que avaliaram a associação entre tabagismo materno na gravidez e excesso de peso e/ou índice de massa corporal. Além disso, a faixa etária dos indivíduos avaliados nos estudos a serem incluídos na revisão foi modificada para a partir dos dois anos de idade. Assim, os termos de busca referentes a outras medidas de adiposidade corporal e faixa etária foram modificados;
- A metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*) foi usada para avaliar a qualidade do corpo de evidências identificadas.

Artigo 3

- Além das variáveis duração do tabagismo materno e número de cigarros fumados por dia, foi também incluída uma variável para representar o tabagismo entre as gerações (G1 e G2 não fumantes/G1 fumante e G2 não fumante/G1 não fumante e G2 fumante/ G1 e G2 fumantes);
- Não foi realizada análise de mediação, uma vez que não foi observada associação entre tabagismo materno na gestação e peso ao nascer da terceira geração.

Como parte do projeto de formação do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, é requerido que os doutorandos participem do trabalho de campo do estudo, cujos dados serão utilizados para a elaboração dos artigos que compõe a tese de doutorado, a fim de possibilitar o contato com a organização, coleta, controle de qualidade e gestão de insumos e pessoal em relação ao desenvolvimento de um estudo de coorte.

Uma vez que os acompanhamentos das Coortes de 1982 e de 1993, na qual a doutoranda desenvolveu seus artigos, havia finalizado antes da sua entrada no programa, o trabalho de campo foi desenvolvido na Coorte de 2015. A participação da pós-graduanda aconteceu nos acompanhamentos perinatal, aos 3 meses e aos 12 meses, durante o período de abril de 2015 a janeiro de 2017.

Os resumos das atividades desenvolvidas durante o trabalho de campo em cada acompanhamento são apresentados abaixo:

Acompanhamento Perinatal

- Controle de Qualidade das entrevistas: contato telefônico com as mães sorteadas para preenchimento do questionário do controle de qualidade, análise dos dados, elaboração e apresentação de relatório quinzenal;
- Supervisão de campo das entrevistadoras: Plantão diário no QG da Coorte de 2015 e aos finais de semana (sobrevisto - celular), solução de problemas ocorridos nas cinco maternidades de coleta, fornecimento e abastecimento de materiais de consumo (formulários, fraldas, sacolas) nos locais de coleta, reuniões e descarrego semanal dos *tablets* com as entrevistadoras e identificação de inconsistências nas entrevistas.

Acompanhamento aos 3 meses

- Supervisão de campo das entrevistadoras: Plantão diário no QG da Coorte de 2015 e aos finais de semana (sobrevisto - celular), solução de problemas ocorridos no campo, fornecimento e abastecimento de materiais de consumo (formulários, diplomas e *bodies*), reuniões e descarrego semanal dos *tablets* com as entrevistadoras e identificação de inconsistências nas entrevistas.

Acompanhamento aos 12 meses

- Planejamento do estudo: Teste/reteste do questionário impresso e no *tablet* à mães com filhos na faixa etária de interesse (12 meses);
- Seleção e treinamento de entrevistadoras: elaboração de material específico para treinamento (com base no manual de entrevista), ministração do treinamento e avaliação das candidatas à entrevistadora;
- Supervisão de campo das entrevistadoras: plantão diário no QG da Coorte de 2015 e aos finais de semana (sobrevisto - celular), solução de problemas ocorridos no campo, fornecimento e abastecimento de materiais de consumo (formulários, copos), reuniões e descarrego semanal dos *tablets* com as entrevistadoras, identificação de inconsistências nas entrevistas.

Os relatórios de cada acompanhamento são apresentados a seguir.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Centro de Pesquisas Epidemiológicas
Coorte 20015



Relatório de Campo - Acompanhamento Perinatal

Coorte 2015



1. Equipe de trabalho

Coordenação

- Coordenador Geral da Coorte de Nascimentos de 2015: Pedro Curi Hallal.
- Coordenadores do Acompanhamento Perinatal: Andréa Dâmaso, Marlos Rodrigues Domingues e Diego Bassani.

Supervisão

- Supervisor Geral do estudo: Inácio Crochemore Mohnsam da Silva (aluno de pós-doutorado).
- Doutorandos responsáveis pela supervisão do trabalho de campo: Carolina Coll, Shana Ginar, Vanessa Miranda, Thaynã Flores, Mariana Cademartori (Programa de Pós-Graduação em Odontologia). Os doutorandos Márcio Mendes, Bruna Gonçalves e Susana Bubach executaram esta função nos dois primeiros meses de campo.

Secretaria Geral da Coorte de Nascimentos de 2015

- Ana Roja e Mariana Hartel.

Antropometria

- Responsável pelas tarefas relacionadas à padronização e repadronização de medidas antropométricas ao longo do trabalho de campo: Bruna Schneider.

Controle de qualidade

- Pós-doutoranda responsável pelo sorteio: Ludmila Entiauspe.
- Doutorandas responsáveis pelas ligações: Wânessa Poton e Elma Magalhães.
- Doutoranda responsável pela equipe de digitação dos dados: Luiza Ricardo.

Informática

- Responsável pelo desenvolvimento do questionário do estudo em software off-line utilizado nos tablets e por todas as atualizações necessárias no sistema ao longo do estudo: Vitor Guido.
- Responsável pelo banco de dados: Cauane Silva.

Entrevistadoras

- 8 entrevistadoras responsáveis pela coleta dos dados nas maternidades.
- Além dos membros citados, um grupo de bolsistas auxiliaram em tarefas específicas durante o trabalho de campo do acompanhamento Perinatal.

2. População elegível

Todas as mães residentes na zona urbana de Pelotas, colônia Z3 ou no bairro Jardim América (Capão do Leão) cujos filhos nasceram no ano de 2015 nas maternidades de Pelotas (Santa Casa de Misericórdia, Hospital Escola-UFPel/FAU, Hospital São Francisco de Paula/UCPel, Beneficência Portuguesa e Hospital Miguel Piltcher).

3. Logística relacionada à coleta dos dados

Uma equipe de oito entrevistadoras foi responsável pela cobertura diária das maternidades de Pelotas – incluindo sábados, domingos e feriados. Uma dupla de entrevistadoras se revezava para cobrir os nascimentos de cada hospital. O período de trabalho era das 8 às 14 horas e das 13h30 às 19h30 horas, conservando um intervalo de 30 minutos no qual era realizado a troca de plantão. Devido ao pequeno número de nascimentos (cerca de cinco ao mês), a maternidade Beneficência Portuguesa ficou sob responsabilidade da dupla de entrevistadoras responsáveis pela cobertura do Hospital Miguel Piltcher, que realizavam uma passada no turno da manhã e uma passada no turno da tarde para checar a ocorrência de nascimentos.

Cada hospital tinha um sistema próprio de registro dos partos ocorridos, de forma que as entrevistadoras deveriam estar totalmente familiarizada com a rotina. Todos os nascimentos/partos eram registrados no Fichário de Registro de Nascimentos, não importando se a mãe era elegível ou não para a participação no estudo. Os dados necessários para o seu preenchimento eram obtidos do registro de partos do hospital e do prontuário da mãe.

A elegibilidade da mãe era primeiramente verificada com base no endereço do local de residência fornecido ao hospital e, logo após, esta informação era confirmada com a mãe no momento da entrevista. Para as mães confirmadas como elegíveis, a entrevistadora preenchia o Formulário de Medidas com as informações retiradas de registros dos hospitais (nome completo da mãe, dia do nascimento,

hora do nascimento, sexo do recém-nascido, peso ao nascer, APGAR no 1º minuto e 5º minuto e se a mãe era HIV positiva). Após o preenchimento dessas informações, a entrevistadora estava apta para realizar a entrevista e as medidas do recém-nascido. Em geral as entrevistas foram realizadas dentro das 24 horas que sucediam os nascimentos, respeitando o estado de saúde das mães e das crianças. Em algumas exceções as entrevistas foram realizadas no domicílio, devido principalmente a recusa das mães em responder o questionário no hospital.

No início da entrevista era realizada a leitura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido para a mãe, que após estar ciente do objetivo e das implicações da sua participação no estudo, assinava autorizando a realização das coletas. Como leitura de apoio e para possíveis dúvidas durante a entrevista, a entrevistadora possuía um Manual de Instruções desenvolvido para o estudo.

No caso de nascimento gemelar, a coleta das informações obedecia a ordem de nascimento das crianças: primeiramente eram coletadas as informações do primeiro gêmeo, seguida da coleta das informações dos demais de acordo com o número de nascidos no parto.

Ao final da entrevista, fotos da Carteira do Pré-Natal eram tiradas com a autorização da mãe para posterior transcrição e digitalização dessas informações.

As medidas antropométricas do recém-nascido (perímetro cefálico e comprimento) eram realizadas em uma sala à parte, acertada previamente com a equipe de trabalho de cada um dos hospitais. O peso da criança era fornecido pelo hospital. No momento das medidas, a entrevistadora entregava um brinde à mãe (sacola com pacote de fraldas), solicitava mais uma vez a permissão para levar o recém-nascido para a sala de medidas e convidava um dos seus acompanhantes para acompanhá-la e auxiliá-la na realização das medidas. Para o manejo do recém-nascido, antes da aferição das medidas, a entrevistadora tinha como rotina higienizar as mãos com sabão e água e, seguido pelo uso do álcool em gel. Para realizar a medida do comprimento, a entrevistadora despiu o recém-nascido e o colocava no antropômetro previamente higienizado com álcool em gel. Lenços umedecidos e fraldas estavam à disposição da entrevistadora caso fosse necessário trocar a fralda do bebê antes de entregá-lo à mãe. Em casos de internação ou outra situação que impedisse a realização das medidas, as medidas do recém-nascido realizadas pelo hospital deveriam ser anotadas.

Nos hospitais, equipes de outros dois estudos, INTERBIO e DEUTÉRIO,

estavam realizando entrevistas e medidas ao mesmo tempo que o Acompanhamento Perinatal. Por isso, a comunicação entre a nossa equipe e a deles foi fundamental para que o bebê não fosse medido mais de uma vez por equipes diferentes. Desta forma, a entrevistadora era responsável por identificar junto a equipe desses estudos os bebês que já haviam sido medidos e obter as medidas realizadas. Cabe destacar que os três estudos possuíam exatamente os mesmos protocolos e instrumentos de medida.

Em relação aos casos de mortalidade e morbidade infantil, os bebês eram acompanhados por outra equipe da Coorte de Nascimentos de 2015. Portanto, todos os casos de morte fetal, anteparto e intraparto (feto com mais de 500 gramas de peso e com mais de 20 semanas de gestação), morte infantil (crianças que nasceram vivas, mas morreram com menos de um ano de idade) e internação das crianças que nasceram em 2015, eram avisados imediatamente ao doutorando supervisor, que repassava os dados à equipe responsável pelo estudo.

Assim como para os casos de morte e internação, todas as recusas confirmadas eram repassadas pela entrevistadora diretamente ao doutorando supervisor que acionava imediatamente a equipe responsável pela tentativa de reversão da recusa.

4. Processo seletivo da equipe de entrevistadoras e treinamento

As inscrições para o processo seletivo para a vaga de entrevistadora do Acompanhamento Perinatal da Coorte de Nascimentos de 2015 ocorreram no período de 31 de outubro a 21 de novembro de 2014. Para a captação de potenciais candidatas foi realizada divulgação no “Facebook” da Epidemiologia/UFPEL e de outros membros da equipe do estudo. Além disso, foi realizado contato com pessoas que já haviam trabalhado previamente em algum outro estudo do Centro de Pesquisas Epidemiológicas. Para a realização da inscrição no processo seletivo, as candidatas precisaram atender aos pré-requisitos: ser do sexo feminino, ter ensino médio completo e idade ≥ 20 anos. A divulgação da lista de candidatas selecionadas para o treinamento ocorreu no dia 1º de dezembro de 2014. A seleção foi feita com base na disponibilidade de carga horária suficiente para o desempenho do trabalho e experiência prévia em pesquisa. Após esta etapa, 30 candidatas foram selecionadas para o treinamento. O treinamento ocorreu no período de 8 a 12 de dezembro de 2014 com uma duração de 40 horas semanais, e foi ministrado pelos

doutorandos responsáveis pela supervisão do estudo de acordo com cronograma apresentado na Tabela 1.

Horário	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta
8h30	Apresentação Coorte 2015 (Pedrinho) Instruções gerais (Todos)	Bloco características da mãe Bloco pré-natal e morbidade gestacional (Shana)	Relato de experiências – Coorte 2004 (Janaína/Marlos) Bloco história reprodutiva	Bloco características de trabalho mãe Bloco características do pai (Marcio)	Prova teórica
10h30	Manuseio dos tablets (Vitor)	Prática	Prática	Prática	Correção da prova
12h às 13h30	Intervalo	Intervalo	Intervalo	Intervalo	Divulgação dos resultados (1º parte) Intervalo
13h30	Bloco de identificação Bloco Parto e saúde do recém- nascido (Bruna)	Bloco uso de medicamentos (Andréa)	Bloco hábitos de vida da mãe (Carolina) Bloco hábitos de vida da mãe – chimarrão e café (Marcio)	Bloco renda familiar Blocos dados para contato Bloco exames da mãe no pré-natal e exames do RN (Susana)	
15h30 às 17h30	Prática	Prática	Prática	Prática	16:00 – Treinamento teórico de medidas

Tabela 1. Cronograma do treinamento das entrevistadoras – Acompanhamento Perinatal.

A avaliação das candidatas foi realizada por meio da participação, interesse, pontualidade, e desempenho na prova teórica realizada ao final do treinamento. Após esta etapa, 14 candidatas foram selecionadas para realizar o treinamento específico de medidas antropométricas. Esse treinamento foi realizado no Hospital São Francisco de Paula (HU) nos dias 15 e 16/12 sendo ministrado pela professora e médica pediatra Denise Motta, especialista em padronização de medidas antropométricas de recém-nascidos. As medidas foram feitas com recém-nascidos mediante autorização de seus responsáveis. O treinamento das medidas antropométricas seguiu um manual de instruções disponibilizado pela pediatra.

Durante todo o processo o desempenho das candidatas era avaliado através da habilidade durante a coleta das medidas dos voluntários e da mensuração dos erros técnicos de medida (intra observador, entre observadores e com o padrão ouro).

Ao final da padronização das medidas, 10 candidatas foram selecionadas para o estudo Piloto (etapa final do processo seletivo), onde tiveram que realizar uma entrevista em contexto real, com mães que haviam tido bebês e estavam internadas no Hospital São Francisco de Paula (dia 17/12). O desempenho das entrevistadoras foi observado pelos coordenadores e doutorandos supervisores, e a partir dessa avaliação foram selecionadas as candidatas da equipe final de entrevistadoras do estudo. Durante o trabalho de campo as entrevistadoras também participaram de treinamentos a cada três meses, onde as orientações do manual de instruções eram reforçadas.

5. Entrevistadoras

A equipe de entrevistadoras deste estudo foi composta por oito entrevistadoras. Antes do início do trabalho de campo, todas as entrevistadoras foram apresentadas pelos doutorandos supervisores do estudo à equipe de trabalho da maternidade de cada um dos hospitais. Nessa ocasião, a rotina de trabalho de cada hospital foi repassada com todas as entrevistadoras. O conhecimento da rotina de trabalho de cada um dos hospitais foi extremamente importante para as situações de auxílio ou substituição ao longo do trabalho de campo. A remuneração mensal das entrevistadoras era de R\$ 1.100 reais e vale transporte para o deslocamento. Iniciaram o campo seis entrevistadoras. No final do primeiro mês, mais duas entrevistadoras foram incorporadas à equipe (no mês de janeiro ainda) compondo a equipe de campo oito entrevistadoras. Tivemos 4 dispensas do campo, duas delas foram no início do campo e, as entrevistadoras foram substituídas. A primeira ocorreu trinta dias após o início do campo (fevereiro), pois segundo relato de funcionários do hospital, a entrevistadora falava mal do estudo para as pessoas do hospital. A segunda no mês de março (2015) e foi ocasionada devido a inúmeros problemas identificados no Controle de Qualidade das entrevistas realizadas. A terceira ocorreu no final de setembro. A entrevistadora solicitou dispensa do estudo por motivos pessoais. A última dispensa foi no final de dezembro. Dentre inúmeros problemas durante o campo, o mais grave foi não ter ido trabalhar um dia sem justificativa ou aviso prévio.

5.1 Escala de Trabalho

A escala de trabalho das entrevistadoras era divulgada mensalmente por meio de publicação na página do grupo fechado do Perinatal criada no “Facebook”, e uma cópia impressa era entregue durante as reuniões. A elaboração da escala e possíveis modificações ficavam a cargo das doutorandas supervisoras do campo.

Cada entrevistadora trabalhava 6 horas diárias durante a semana, alternando a cada semana o turno de trabalho. Aos finais de semana os plantões tinham duração de onze horas (das 8h às 19h), com intervalo de duas horas para o almoço, totalizando 40 horas semanais.

Pelo baixo fluxo de nascimentos nas maternidades dos hospitais Miguel Piltcher e Beneficência Portuguesa de Pelotas, uma dupla de entrevistadoras ficou responsável por estes hospitais. As entrevistadoras realizavam passadas no início de cada turno a fim de sanar as demandas referente aos nascimentos. Após as passadas, as entrevistadoras iam para o Hospital São Francisco de Paula a fim de auxiliar a entrevistadora desse hospital pelo maior número de nascimentos. A FAU também tem um fluxo menor de nascimentos, por isto a mesma rotina foi adotada para auxiliar a entrevistadora da Santa Casa.

5.2. Uniforme

Todas as entrevistadoras ganharam dois jalecos brancos personalizados com o logo do estudo para ser utilizado durante o trabalho nos hospitais. Os doutorandos supervisores do trabalho de campo também tinham seu jaleco próprio para livre acesso aos hospitais.

6. Autorizações para o acesso aos hospitais

Para o livre acesso às maternidades e realização da coleta de dados, as entrevistadoras e supervisoras do campo deveriam ter autorização dos hospitais e portarem crachá de identificação fornecido por estes.

Cada hospital teve um protocolo a ser seguido:

- Santa Casa: Primeiramente, um Formulário de Cadastro específico do hospital foi preenchido, bem como a proposta de Apólice de Seguro. Estes documentos foram enviados para a Escriturária da Biblioteca desta Instituição. A

responsável confeccionou os crachás e avisou sobre a data da retirada. Os crachás foram retirados pelas doutorandas supervisoras na Biblioteca da Santa Casa.

E-mail de contato: ensino@santacasadepelotas.com.br

Fone: 3284-4700 R.807 (Biblioteca).

- Fundação de Apoio Universitário (FAU/ UFPel): Um cadastro foi realizado no sistema do Hospital Escola disponível no link: http://fau.com.br/adsensino/pioneer/conteudo/principal_cad_estudante.php. Uma cópia da Apólice e/ou proposta de Seguro foi entregue para o assistente administrativo na Coordenação de Ensino Pesquisa e Extensão HE/UFPEL, localizada na Rua Professor Araújo, 538 - CEP 96020-360 Centro - Pelotas/RS.

E-mail: ensino@heufpel.com.br

Fone: (53)3284-4934

- Para os hospitais Miguel Pilcher e Beneficência Portuguesa de Pelotas não foi necessária a confecção de crachás de identificação específicos dos hospitais. As entrevistadoras e supervisoras eram identificadas por meio do jaleco e crachá personalizados do acompanhamento Perinatal, bem como por uma lista de permissão presente na Recepção destes hospitais.

7. Materiais utilizados na coleta de dados

7.1. Entrevistas:

Para a realização da entrevista foi utilizado um *tablet* no modelo *Samsung Galaxy Tab 3* (Sistema Operacional *Android 4.1 Jelly Bean*).

7.2. Antropometria:

A coleta do peso, comprimento e perímetro cefálico da criança foi realizada através do uso dos seguintes equipamentos:

- Balança pediátrica portátil da marca SECA modelo 376.
- Fita métrica da marca CARDIOMED modelo WCS, com precisão de 0,1 cm.
- Infantômetro da marca Harpenden com amplitude de 30 a 110 cm e precisão de 0,1 cm.

Em relação às balanças utilizadas para a pesagem dos bebês, segue abaixo a marca da balança de cada hospital, capacidade máxima e precisão:

1. Santa Casa/ Miguel Piltcher e HU:

Marca: Filizola

Capacidade máxima: 15 kg

Precisão: 5g

2. FAU (HE): Digipeso dp 3000 plus 1505

Capacidade máxima: 15 kg

Precisão: 5g

3. Beneficência Portuguesa: Urbano udi 15000 5 ped

Capacidade máxima: 15kg

Precisão: 5g

7.3 Materiais de consumo em cada hospital

Cada hospital permitiu ou cedeu a colocação de um armário ou balcão para o armazenamento do material de coleta de dados. À disposição das entrevistadoras, tinha um fichário com as Fichas de Registro de Parto, um Formulário de Medidas encadernado, uma pasta contendo questionários em papel, questionários em papel para gemelares, Ficha adicional de uso de medicamentos e Ficha de uso adicional de vitaminas, termos de consentimento, filipetas utilizadas para a identificação da mãe nas fotos das carteiras de pré-natal e o manual de instruções. Além disso, tinham em cada armário as sacolas e fraldas utilizadas como brinde pela participação, bem como lenços umedecidos, álcool gel, papel toalha, fita métrica e o infantômetro.

A reposição era feita por cada doutorando, conforme escala de plantões previamente estabelecida. Esta reposição era realizada a cada dois dias ou, conforme a necessidade em função do número de nascimentos.

8. Plantões

Conforme escala definida previamente, cada Doutoranda possuía um dia fixo de plantão durante a semana. Aos finais de semana e feriados, dias específicos para cada supervisora eram determinados em escala revisada mensalmente.

Os plantões eram realizados a fim de solucionar as possíveis demandas apresentadas, como internações e recusas, abastecimento dos hospitais com os materiais de insumo, supervisão do trabalho executado pelas entrevistadoras, e controle de qualidade.

Para facilitar a comunicação com as entrevistadoras, um celular específico para o plantão foi utilizado.

9. Dos Controles

9.1. Dos nascimentos nos hospitais

Para o controle dos nascimentos, cada hospital possuía um livro de Registro dos Nascimentos e um Formulário de Medidas. O Registro dos Nascimentos tinha numeração sequencial, composto por cinco dígitos, sendo o primeiro dígito referente ao hospital do nascimento. Cada folha do livro comportava três registros. Cada registro coletava as seguintes informações: elegibilidade, número da Coorte (número de identificação do questionário), nome completo da mãe, data e hora do nascimento da criança, sexo do recém-nascido, número da DN (número de registro do hospital), local de residência, se entrevista e medidas foram realizadas, data e hora de alta do recém-nascido, CPF e SUS da mãe.

Dígito 1 – Hospital Beneficência Portuguesa de Pelotas

Dígito 2 – Hospital Santa Casa Misericórdia de Pelotas

Dígito 3 – Hospital são Francisco de Paula (HU)

Dígito 4 – Hospital FAU (Fundação de Apoio Universitário)

Dígito 5 – Hospital Miguel Piltcher

9.2. Das internações e óbitos

No momento em que uma internação ou óbito de RN fosse identificado pela entrevistadora, imediatamente este era informado à doutoranda de plantão, responsável pelo repasse desta informação ao Grupo de Estudo de Morbi-Mortalidade. As internações eram informadas por contato telefônico e/ou por envio de mensagens de texto via celular.

Para a identificação das internações e/ou óbito era informado à equipe responsável o nome completo da mãe, local do parto, tipo de internação, data e hora do parto e o número de identificação (ID) do RN. Este ID, conforme descrito anteriormente, era obtido após a entrevista com a mãe.

10. Kit de agradecimento pela participação do Acompanhamento Perinatal

Nesta etapa do Acompanhamento, como forma de agradecimento à participação, um kit foi entregue à mãe, após a entrevista e antes da realização das medidas do RN, contendo uma sacola de TNT personalizada com o logo da Coorte 2015 Perinatal e um pacote de fraldas.

11. Controle de Qualidade

Dois tipos de Controles de Qualidade (CQ) foram realizados no Acompanhamento Perinatal da Coorte 2015: hospitalar e por contato telefônico. O CQ hospitalar era realizado pelas supervisoras do campo mediante visita diária ao hospital e conversa informal com mães escolhidas aleatoriamente. Como protocolo, breve apresentação da supervisora era realizada, seguida de perguntas a respeito do acolhimento feito pela entrevistadora, das informações referentes à continuidade do acompanhamento, como o acompanhamento dos três meses de idade do RN, do recebimento do Kit ao final da entrevista e, se possíveis dúvidas persistiam quanto à Coorte 2015 e seus esclarecimentos.

Além disso, um CQ por contato telefônico era realizado em 10% das entrevistas realizadas. Para tal, uma doutoranda integrante da equipe ficou responsável pelas ligações (Elma). O CQ era realizado a partir de um questionário contendo 13 questões. Quinzenalmente, um relatório com as perguntas qualitativas sobre a entrevista, bem como a concordância (Estatística Kappa) das questões quantitativas era apresentado nas reuniões com a coordenação do estudo e com os doutorandos. O banco de dados para a extração destas informações era obtido através de merge do banco do perinatal (reduzido – apenas com informações do controle de qualidade) com o banco digitado dos questionários telefônicos do controle de qualidade.

O controle de qualidade das medidas antropométricas foi verificado a cada três meses ao longo do trabalho de campo através de repadronizações com a pediatra responsável pelo treinamento de antropometria.

11.1 Análise das questões utilizadas no Controle de Qualidade

As questões abaixo, numeradas conforme o questionário do controle de qualidade (CQ), foram utilizadas para avaliar a qualidade das entrevistas realizadas.

Em relação as questões qualitativas sobre a entrevista, apenas uma entrevistada referiu não ter sido procurada pela entrevistadora no hospital após o nascimento da criança. Esse fato foi então investigado pelos supervisores e pela coordenação, e após o esclarecimento da situação, a entrevista foi refeita por outra entrevistadora. Todas as entrevistadas afirmaram terem sido bem tratadas pelas entrevistadoras. Algumas mães relataram que a entrevistadora não fez uma

explicação clara sobre a pesquisa (2,6%), e que não informaram sobre a visita dos três meses (8,6%). Em relação a essas questões, supomos que o fato de algumas mães ainda estarem cansadas devido ao parto, pode ter levado as mesmas a não se recordarem da explicação sobre a pesquisa e visita dos três meses pelas entrevistadoras. A média geral de tempo de entrevista relatada pelas mães foi de 31,5 minutos (desvio-padrão: 16,5), com uma amplitude de 5 a 120 minutos.

Segundo os dados analisados, as questões 10, 11 e 13 foram aquelas com maior número de discordâncias entre o CQ e a entrevista realizada (131, 70 e 66 respectivamente). Em contrapartida, as questões 9, 14 e 15 foram aquelas com menor discordância ao final do campo.

Seguem as questões do controle de qualidade com numeração segundo o questionário aplicado.

9. O seu parto foi normal ou cesariana?

10. A Sra. teve ameaça de parto prematuro?

11. A Sra. planejou o bebê ou engravidou sem querer?

12. Quantas vezes a Sra. já engravidou, contando com esta gravidez?

Quero que conte todas as gestações, até as que não chegaram ao final.

13. A Sra. usou algum remédio durante a gestação, sem contar vitaminas e ferro?

14. A Sra. fumou durante esta gravidez?

15. A Sra. trabalhou durante a gravidez?

16. A Sra. fez faculdade?

Em relação às questões com maior discordância, acredita-se que o local de aplicação da entrevista, bem como a presença de familiares possa ter influenciado a resposta das mulheres, como no caso da questão 11 que investigou o intuito de ter engravidado. A questão 13, que aborda o uso de medicamentos durante a gestação, apresentou o maior número de discordâncias. Um dos motivos discutidos em torno desta questão seria o viés de memória.

Em torno da questão 10 sobre ameaça de parto prematuro, acredita-se que as mulheres quando questionadas confundiam nascimento prematuro com ameaça de parto prematuro. As questões 10, 11 e 13 parecem não ter sido adequadas para o controle de qualidade do levantamento Perinatal.

12. Reversão de Recusas

Diante de uma recusa, as entrevistadoras eram orientadas a comunicar o doutorando de plantão, responsável por acionar a equipe de reversão de recusas, que seguiam uma rotina, conforme o hospital, a qual realizava uma segunda tentativa. Essa equipe era formada por médicas dos hospitais e/ou pessoas da equipe quando larga experiência em pesquisas, com bom conhecimento do estudo e com boa capacidade de argumentação. Além dessa equipe, as doutorandas de plantão também eram responsáveis pelas tentativas de reversão de recusa quando necessário.

Hospitais	1ª pessoa	2ª pessoa	3ª pessoa	4ª pessoa
Beneficência	lândora	Lisângela	Outra opção	
Santa Casa	Lisângela	Elaine Albernaz		
HU	Denise	lândora	Renata	Lisângela
FAU – HE	Lisângela	Elaine Albernaz		
Miguel Piltcher	Sílvia	lândora	Lisângela	

Tabela 2. Planilha com a logística de reversão de recusas.

Em alguns casos também se entrava em contato com o pediatra ou obstetra da puérpera. Para facilitar a comunicação e agilizar a reversão de recusas, contávamos com um grupo no “WhatsApp” (aplicativo para smartphones), chamado “Recusas Perinatal”. A recusa era informada com detalhes específicos: nome completo da mãe, hospital, tipo de parto, convênio/particular ou SUS, obstetra, pediatra, sexo e peso do RN). A logística de reversão de recusas era realizada conforme o hospital, e assim o encaminhamento era dado ao caso.

A equipe para reversão de recusas era remunerada, sendo que o valor pago para cada tentativa de reversão era de R\$50,00 e R\$100,00 para o sucesso da reversão da recusa. O pagamento era realizado, sempre que possível, no início de cada mês.

Para o controle das recusas realizadas pela equipe, assim como o controle das não revertidas, foi elaborada uma planilha eletrônica no Excel, atualizada pelas doutorandas imediatamente após o encaminhamento e desfecho, que continha as seguintes informações: nome completo da puérpera, local de nascimento, hora do parto, data da entrevista, obstetra e pediatra, cor da pele, idade, motivo da recusa,

observação, tipo de parto, sexo e peso do RN, se o RN nasceu vivo, se foi pelo SUS/ Particular ou Convênio, entrevistadora que realizou a abordagem e recebeu a recusa . Se por ventura a recusa fosse referente à tomada das medidas do RN, a entrevistadora era orientada a anotar as medidas hospitalares.

13. Agendamento de Entrevistas

Como as entrevistas eram realizadas nos hospitais de nascimento, não havia uma rotina de agendamentos. Porém, em alguns casos, por solicitação da própria mãe, realizávamos entrevistas domiciliares, as quais eram agendadas pelos doutorandos da equipe conforme disponibilidade da mãe.

14. Reuniões

a) Coordenação

Uma vez por semana, uma reunião era realizada entre todos os supervisores e coordenadores do estudo. Neste momento, fazíamos um relato do acompanhamento da última semana, resolvíamos possíveis dúvidas, problemas e pendências.

b) Supervisores e entrevistadoras

Mensalmente era realizada uma reunião geral com todas as entrevistadoras e supervisoras do campo, a fim de reforçar as condutas e solucionar as demandas.

Além disso, durante o descarrego dos dados, agendados individualmente a cada 15 minutos, orientações específicas eram direcionadas às entrevistadoras, bem como resolução das pendências apresentadas e discussão de dúvidas e problemas encontrados pelas entrevistadoras durante a semana.

15. Banco de Dados

15.1. Descarrego dos dados

Duas vezes por semana os *tablets* eram descarregados por um doutorando de plantão. Neste mesmo encontro, as entrevistadoras levavam os seus diários de campo com todas as anotações pertinentes e que necessitassem de ajustes no banco de dados. Uma planilha eletrônica no Excel foi desenvolvida para este controle (Planilha de Pendências). Havia uma aba na planilha para cada dia de descarrego, onde eram inseridos os problemas e o encaminhamento dado (número da coorte/ID, número da entrevistadora, nome da mãe, hospital, problema da questão e o encaminhamento). Uma segunda planilha eletrônica no Excel foi

desenvolvida para que fosse realizado o controle do número de entrevistas realizadas.

15.2. Inconsistências

Periodicamente, um supervisor, fazia uma busca por inconsistências (dados incoerentes) através de um arquivo preparado para esta finalidade e executável no *software* Stata versão 12.0.

Nesta etapa, análises preliminares foram feitas para detectar possíveis erros que pudessem estar ocorrendo durante a coleta dos dados, uma vez que a detecção de problemas nesta fase permitiria que medidas fossem tomadas para corrigir eventuais problemas. Erros maiores que fossem detectados pelo processo de inconsistências eram checados no banco original para elucidação do problema.

15.3. Rotina de ajustes

Uma vez por semana, a supervisora responsável, se reunia com as entrevistadoras, a fim de resolver as inconsistências detectadas. O encaminhamento era repassado para a pessoa responsável pelo banco corrigir as informações no banco original, juntamente com a planilha de erros informadas pelas entrevistadoras.

16. Banco Registro de Nascimentos

Quinzenalmente, os registros de nascimentos eram entregues durante o descarrego dos dados. Estes registros eram armazenados em caixas de arquivos específicas para cada hospital. Após a digitação dupla dos dados no programa EpilInfo, por uma equipe de bolsistas, as inconsistências e o banco no *software* Stata versão 12.0 eram encaminhados à doutoranda responsável pelo banco.

Uma planilha de pendências de dados era entregue a cada entrevistadora, conforme o hospital que estavam trabalhando. Esta planilha era entregue durante o descarrego com os dados completos para os ajustes no banco.

17. Merge dos Bancos do Pré-natal e Perinatal

No estudo do Pré-natal o número identificador (ID) é referente às gestantes. Trata-se de um número único gerado automaticamente em cada entrevista. No entanto, no estudo do Perinatal o ID é específico para cada criança, sendo também gerado automaticamente no início da entrevista. Dessa forma, para juntar os bancos

de dados dos dois estudos duas estratégias foram implementadas. Inicialmente, foram utilizadas duas variáveis coletadas em ambos os estudos, relativas às gestantes/mães: CPF e Cartão SUS. Nesta estratégia, primeiro era realizado o *merge* de acordo com o CPF (variável com maior número de informações nos dois estudos). As gestantes/mães de cada banco de dados que não apresentavam CPF idêntico, eram incluídas em um novo banco de dados para cada estudo. Assim, o mesmo procedimento era realizado por meio da variável “Cartão SUS”.

Além disso, para captar as gestantes/mães que participaram dos dois estudos (estavam nos dois bancos de dados) e não tinham informação de CPF ou cartão SUS, uma segunda estratégia foi realizada no programa Excel. Essa estratégia foi baseada em uma inspeção visual, na qual duas pessoas realizaram independentemente uma busca ativa na lista de nomes do Perinatal por cada nome que aparecia na lista Pré-natal. Essa última estratégia foi capaz de identificar ainda algumas gestantes/mães que não tinha CPF e Cartão SUS nos bancos de dados.

Ao final, 3220 (74,4%) gestantes que participaram no Perinatal participaram também do estudo do Pré-natal. Destas, 3032 (94,2%) foram identificadas pelo CPF, 151 (4,7%) pelo cartão SUS e 32 (0,1%) por meio da busca nas listas de nomes. Cabe ressaltar que em todas as tentativas de *merge* foi utilizada a opção “*one:many*”, disponibilizada pelo pacote estatístico Stata. Assim, uma gestante participante do Pré-natal poderia ser ligada a mais de uma criança do estudo do Perinatal, como é necessário para o caso de gestação múltipla. Além disso, esse procedimento de *merge* dos dados considerou os FM como elegíveis para o estudo Perinatal, embora os mesmos não sejam elegíveis para a Coorte como um todo. Portanto, ao final, 3200 (74,8%) crianças nascidas vivas e incluídas no estudo do Perinatal tiveram suas mães entrevistadas no estudo do Pré-natal.

18. Números finais

18.1 Números finais do Banco Registro de Nascimento

No ano de 2015, 5610 crianças nasceram em Pelotas. Destas, 4387 eram elegíveis para o Levantamento Perinatal da Coorte 2015.

18.2 Números finais do Banco Perinatal

Ao final do campo, foram realizadas 4329 entrevistas dos 4387 participantes elegíveis. Dos elegíveis, 51 foram recusadas (segundo planilha de acompanhamento

de recusas do estudo), 7 perdas (segundo a comparação entre o registro de nascimentos da Secretaria Municipal de Saúde de Pelotas e o banco do Registro de Nascimentos da Coorte 2015) e 54 casos de feto morto (FM). Assim, como a amostra final da coorte de 2015 é composta apenas por nascidos vivos, o banco do perinatal será composto por 4275 crianças que serão acompanhadas na sequência do estudo. O percentual de sucesso deste estudo foi de 98.7% (Total de entrevistados no Perinatal / (Elegíveis para o estudo - FM)).



Universidade Federal de Pelotas
Programa de Pós-graduação em Epidemiologia



Coorte de Nascimentos de 2015
Pelotas/RS

Relatório do trabalho de campo

ESTUDO DE ACOMPANHAMENTO DOS 3 MESES

Apoio



Organização Mundial da Saúde



1. Contextualização da Coorte de 2015

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

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

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

2. Grupo de trabalho

2.1 Coordenadores e supervisores do estudo

O projeto da Coorte de 2015 tem como coordenadores: Prof. Pedro Curi Hallal, Prof.^a Mariângela Freitas da Silveira, Prof.^a Andréa Homsí Dâmaso, Prof. Fernando César Wehrmeister e Prof. Flávio Fernando Demarco, do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia (PPGE) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), juntamente com o Prof. Marlos Rodrigues Domingues, da Escola Superior de Educação Física (ESEF) da Universidade Federal de Pelotas e Prof. Diego Garcia Bassani, da Universidade de Toronto (Canadá). O acompanhamento dos três meses é coordenado pelos professores Andréa Dâmaso e Marlos Domingues. Ainda, faz parte da equipe de supervisão Inácio Crochemore Mohnsam da Silva (aluno de Pós-doutorado do PPGE) e Bruna Celestino Schneider (aluna de doutorado do PPGE).

A supervisão do trabalho de campo do acompanhamento dos três meses é de responsabilidade das doutorandas do PPGE: Andréia Hartwig (doutoranda do Programa de Pós-graduação em Odontologia da UFPel), Carolina Coll, Elma Magalhães, Ethieli Silveira (doutoranda do Programa de Pós-graduação em Odontologia da UFPel), Eduardo Caputo, Francine Costa (doutoranda do Programa de Pós-graduação em Odontologia da UFPel), Mariana Cademartori (doutoranda do Programa de Pós-graduação em Odontologia da UFPel), Shana Ginar da Silva, Thaynã Flores, Vanessa Miranda e Werner Müller (doutorando do Programa de Pós-graduação da Escola Superior de Educação Física).

2.2 Equipe geral da coorte

A equipe geral da coorte 2015 (acompanhamento de 3 meses) contou com o auxílio de uma secretária, Mariana Haertel, e uma pessoa contratada para o agendamento e organização da logística dos agendamentos dos 3 meses.

2.3 Equipe de entrevistadoras

Foram contratadas 10 entrevistadoras que iniciaram o trabalho de campo do acompanhamento dos três meses e uma para a realização do controle de qualidade (CQ).

2.3.1 Remuneração

Todas as entrevistadoras contratadas foram devidamente remuneradas e receberam uma quantia mensal de 1.100 reais, caracterizado como bolsa de pesquisa, e mais os vales transportes.

3. Seleção e treinamento de entrevistadoras

O processo seletivo iniciou no dia 10 de fevereiro com término no dia 27 de fevereiro tendo aproximadamente 300 candidatas inscritas para a seleção. Durante dois dias (dois e três de março), foi realizada uma pré-seleção das candidatas para a participação do treinamento do questionário e padronização das medidas antropométricas. Ao final desta primeira etapa foram selecionadas, para as próximas fases, 50 candidatas.

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

- ✓ Pontualidade/Assiduidade;
- ✓ Desempenho;
- ✓ Desenvoltura;
- ✓ Interesse;
- ✓ Prova teórica;
- ✓ Treinamento/Padronização das medidas.

3.1 Treinamento da entrevista

Na semana do dia 09 de março até o dia 12 de março foi realizado o treinamento do questionário nos *tablets* tendo a presença de 40 candidatas. Durante o treinamento, houve algumas desistências restando 33 candidatas às vagas para entrevistadora. No dia 13 de março, foi realizada a prova teórica onde foram eliminadas algumas candidatas por todos os critérios avaliados, somado ao desempenho na prova, restando 20 candidatas.

3.2 Treinamento de medidas antropométricas

Ainda no dia 13 de março, deu-se início ao treinamento das medidas antropométricas da mãe e da criança. A pediatra e especialista em padronização de medidas de crianças, Prof^a Denise Mota, foi a responsável pelo treinamento com o auxílio das doutorandas. O primeiro treinamento foi referente as medidas antropométricas da mãe: peso (kg) e altura (cm). As 20 candidatas treinaram a

coleta de medidas em 10 voluntárias adultas no Centro de Pesquisas. Para tal foram utilizadas balanças da marca TANITA modelo UM-080 com precisão de 100 gramas e com capacidade para até 150kg. Para a medida da altura utilizou-se estadiômetro de alumínio, com precisão de 0,1 cm, o qual foi confeccionado para uso do Centro de Pesquisas.

Na sequência, no dia 16 de março, as candidatas foram divididas em duas turmas (manhã e tarde) para a realização do treinamento e padronização das medidas antropométricas da criança. A antropometria da criança consistiu na medida do peso e comprimento. As candidatas treinaram a coleta das medidas com voluntários do ambulatório de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFPel no prédio do Centro de Pesquisas Epidemiológicas. Para a medida do peso (g) foi utilizado dinamômetro (capacidade até 50 kg e precisão de 10g) e saco plástico (peso = 240 gramas), e a medida do comprimento (cm) foi aferida com antropômetro portátil da marca SANNY modelo ES2000 com amplitude de 20 a 105 cm e precisão de 0,5 cm.

A pediatra avaliou as candidatas a partir da observação da técnica ensinada e do cálculo dos erros intra observador, entre observadores e com o padrão outro.

Foram selecionadas 15 candidatas para o estudo piloto onde foram, finalmente, selecionadas as 10 entrevistadoras que iniciaram o trabalho de campo do acompanhamento dos três meses.

As 10 entrevistadoras selecionadas tiveram um turno de prática da coleta de medidas antropométricas da criança em uma escola de educação infantil de Pelotas antes do início do trabalho de campo. A doutoranda Bruna Schneider acompanhou as entrevistadoras nesta atividade.

3.3 Cronograma do treinamento

Horário	Segunda 09/03	Terça 10/03	Quarta 11/03	Quinta 12/03	Sexta 13/03
8h30	Apresentação da Coorte de 2015 (Pedro Hallal)	Bloco Saúde da Criança (Shana e Vanessa)	Bloco Características da mãe, da família e do domicílio (Shana)	Bloco Hábitos de vida (Carolina)	Prova teórica
10h30	Instruções gerais Bloco Identificação Bloco Cuidado e alimentação da criança (Thaynã)	Prática	Prática	Prática	Correção das provas Divulgação dos resultados (1ª parte)
12h às 13h30	Intervalo almoço	Intervalo almoço	Intervalo almoço	Intervalo almoço	Intervalo almoço
13h30	Bloco Cuidado e alimentação da criança (Thaynã)	Bloco Saúde da Criança (Vanessa)	Bloco Saúde da mãe e contracepção (Vanessa)	Bloco Edimburgo Bloco Antropometria (Carolina)	Treinamento teórico de medidas da mãe e criança
15h30 às 17h30	Manuseio dos tablets Prática	Prática	Prática	Prática	Treinamento prático de medidas da mãe

3.4 Cronograma do treinamento de medidas da criança e estudo piloto

Horário	Segunda 16/03	Terça 17/03
8h30	Treinamento prático das medidas antropométricas da criança (1ª turma)	Estudo piloto (1ª turma)
10h30	Treinamento prático das medidas antropométricas da criança (1ª turma)	Estudo piloto (1ª turma)
12h às 13h30	Intervalo do almoço	Intervalo do almoço
13h30	Treinamento prático das medidas antropométricas da criança (2ª turma)	Estudo piloto (2ª turma)
15h30 às 17h30	Treinamento prático das medidas antropométricas da criança (2ª turma)	Estudo piloto (2ª turma) Divulgação dos resultados finais

4. Equipe

A equipe de entrevistas do acompanhamento dos três meses foi composta inicialmente por 11 entrevistadoras, sendo: dez para realização de entrevistas domiciliares e uma para a realização do CQ telefônico e domiciliar. Ao longo do trabalho de campo a equipe reduziu para sete entrevistadoras, foi realizada uma nova contratação. Até o final do trabalho de campo a equipe foi composta por oito entrevistadoras para a realização das entrevistas domiciliares, sendo que uma delas permaneceu no CQ da Coorte de 2015.

5. Plantões

Os plantões deste acompanhamento foram de inteira responsabilidade das doutorandas que supervisionaram o trabalho de campo. Através de escala fixa, cada doutoranda foi responsável pela tomada de decisões em um dia da semana pré-determinado. Aos finais de semana, optou-se por escalas alternadas. Além de contribuir para o bom andamento do campo, diariamente era enviado pela doutoranda de plantão um relatório via e-mail para os coordenadores e supervisores, contendo informações a respeito do número de entrevistas agendadas, realizadas e pendentes, assim como recusas e/ou informações relevantes que tenham ocorrido durante o plantão. Frente a outras demandas eram feitos também os encaminhamentos necessários (treinamentos, descarrego de dados, etc).

6. Logística da coleta de dados

As entrevistadoras visitavam as residências das mães e crianças pertencentes a Coorte de 2015, aos três meses de idade das crianças. No momento da visita a entrevistadora portava todo material de coleta (descrito posteriormente). Cada entrevistadora foi selecionada com base na disponibilidade de 8h por dia, tendo a distribuição de 4h por turno (manhã e tarde). Todas entrevistadoras possuíam devida identificação, portando crachá e estando uniformizadas.

As entrevistas eram previamente agendadas, respeitando o período da de dois dias antes ou depois do aniversário de três meses da criança (janela de entrevista deste acompanhamento). Um dia antes da entrevista, era realizada uma ligação para a confirmação da visita da entrevistadora no domicílio da mãe e criança.

As marcações eram feitas com, em média, sete dias de antecedência, a partir da data de nascimento do bebê. Eram agendadas aproximadamente 20 entrevistas por dia, organizadas em uma planilha no Microsoft Excel. As entrevistas agendadas eram então organizadas e nas sextas-feiras fechava-se a planilha de agendamentos da semana seguinte. As entrevistas agendadas eram distribuídas, separadamente, para cada entrevistadora na segunda-feira de manhã da semana seguinte. O esclarecimento de eventuais dúvidas ou busca por endereços eram feitas no momento da entrega da agenda. Entrevistas não

realizadas pelas entrevistadoras, independente da razão, eram organizadas em uma aba de pendências, na planilha do Microsoft Excel, a fim de que fossem reagendadas.

O material de pesquisa para a coleta de dados que cada entrevistadora portava era composto de:

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

7. Logística de reversão de recusas

Após a identificação de uma recusa, algumas estratégias foram aplicadas com o intuito de reverter o posicionamento inicial da mãe e/ou responsável da não participação no acompanhamento. A primeira estratégia foi a realização de uma ligação telefônica de um supervisor da coorte onde era explicado a importância do estudo. Caso a mãe continuasse não aceitando participar do estudo, como segunda estratégia, era realizada uma visita de um supervisor da coorte ao domicílio na tentativa de convencer a mãe da importância da participação no estudo.

8. Descarrego dos dados

A equipe estabeleceu uma rotina de dois dias para o descarrego dos dados. A

segunda-feira e a quinta-feira foram os dias estabelecidos para descarregar os dados dos *tablets* para o banco de dados. Nesta mesma ocasião as entrevistadoras relatavam as possíveis pendências a serem solucionadas no banco de dados. Essas pendências eram anotadas em uma planilha específica para cada dia de descarrego. Além das pendências, as entrevistadoras nestes dias buscavam materiais para as próximas entrevistas, entregavam os termos de consentimento e, eventualmente, relatavam as peculiaridades de cada entrevista.

De quinze em quinze dias, os supervisores realizavam reunião geral para atualizar a equipe de alguma modificação ou para dar avisos gerais. Nessas reuniões, as entrevistadoras comunicavam como estava indo o trabalho de campo, as dificuldades e tiravam qualquer tipo de dúvida que surgisse.

9. Inconsistências

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

- (1) Elaboração do mapa de inconsistências (modelo abaixo);
- (2) Aplicação do .do file no banco de dados;
- (3) Construção de uma planilha com as inconsistências geradas;
- (4) Checagem semanal com as entrevistadoras;
- (5) A planilha revisada é encaminhada para o responsável realizar as modificações no banco de dados.

10. Controle de Qualidade

Neste acompanhamento foram realizados dois tipos de controle de qualidade (CQ) das entrevistas: (1) ligações telefônicas; e (2) entrevistas presenciais, novamente nos domicílios das mães e crianças, com a aplicação de um questionário contendo quinze questões, realizado por uma entrevistadora devidamente treinada para essa função. Semanalmente eram realizados sorteios sistemáticos em 10% da amostra para a realização do CQ, sendo 5% realizado por telefone e 5% de forma presencial.

Foram realizadas 431 entrevistas de controle de qualidade. Quinzenalmente o controle de qualidade era apresentado e discutido nas reuniões gerais da coorte de 2015. O doutorando Werner Müller era responsável pela confecção do relatório

do CQ, o qual era dividido em “banco parcial”, que incluía as informações mais atuais (últimos 15 dias), e “banco geral” que continha todos os CQs do acompanhamento até o momento. O doutorando gerava o banco de dados do controle de qualidade no formato Excel a partir dos questionários digitados no programa EpiData versão 3.1 e realizava um merge do banco de dados do acompanhamento dos 3 meses no programa Stata versão 12, o qual era enviado semanalmente pela doutoranda Vanessa Miranda.

O controle de qualidade das medidas antropométricas foi realizado através de repadronizações a cada três meses ao longo do trabalho de campo. A pediatra responsável pelo treinamento também dirigiu os retreinamentos juntamente com doutoranda responsável (Bruna Schneider). Os retreinamentos foram realizados nas creches de Pelotas.

Algumas questões do questionário de controle de qualidade não se mostraram adequadas para avaliar a qualidade da entrevista realizada com a mãe. Em alguns casos as respostas podem ser imprecisas e variam facilmente, principalmente se os critérios não são apresentados para a mãe, tanto na entrevista quanto no controle de qualidade. A questão com maior discordância foi “Quando o(a) <nome do bebê> nasceu, quanto tempo ele(a) ficou no hospital?”. O correto neste caso era se considerar dias completos no hospital, no entanto caso este critério não fosse apresentado à mãe ou ainda se a mesma não respondesse com precisão o número de dias, haveria discordância entre o questionário e o controle de qualidade, o que de fato ocorreu. Cabe salientar que mesmo frente a estas discordâncias, a variação do número de dias no hospital variou, na grande maioria dos casos, em um dia para mais ou para menos. A questão “A Sra. acha que se a mãe fizer exercício físico pode atrapalhar a amamentação?” também apresentou alta discordância. Acredita-se que esta discordância tenha ocorrido, pois as mães poderiam ter mudado sua opinião a respeito deste questionamento após a entrevista.

11. Reuniões

No acompanhamento de três meses foram realizadas reuniões semanais entre a equipe, incluindo coordenadores, supervisores do trabalho de campo e secretária, a fim de discutir e encaminhar resoluções para as pendências

observadas durante o trabalho de campo. Ainda, foram realizadas, periodicamente, reuniões entre a equipe de coordenação e supervisão e entrevistadoras. Todas as reuniões aconteceram nas dependências do Centro de Pesquisas Epidemiológicas e foram previamente agendadas, a fim de não prejudicarem os horários de trabalho e realização de entrevistas.

12. Presentes para as crianças

Após a aplicação do questionário de pesquisas e da realização das medidas, na mãe e no bebê, a entrevistadora entregou para a mãe duas lembranças da coorte de 2015. A primeira é um *body* personalizado com o logo da Coorte de 2015, e o segundo é um certificado de participação na coorte, contendo o nome completo da criança, hospital, data e hora do nascimento, assim como peso ao nascer e comprimento. Esse certificado de participação foi entregue dentro de um envelope personalizado.

13. Uniformes

No início do trabalho de campo, as entrevistadoras receberam camisetas que seriam uma das maneiras de identificação além do crachá. Para o período do inverno, foram disponibilizados moletons para as entrevistadoras. Outros recursos disponibilizados foram as capas de chuva, guarda-chuvas e galochas para os dias chuvosos.

14. Números finais do acompanhamento de 3 meses

No acompanhamento de 3 meses, foram realizadas 4110 entrevistas, de 4275 elegíveis para o acompanhamento. O total de perdas no período foi de 1,09% (46 perdas) e 1,73% de recusas (73 recusas). O percentual de acompanhamento final foi de 97,2% $[(\text{Total de entrevistados} + \text{óbitos entre o nascimento e os três meses}) / \text{Total de acompanhados no Perinatal}]$.



Universidade Federal de Pelotas
Programa de Pós-graduação em Epidemiologia



Coorte de Nascimentos de 2015
Pelotas/RS

Relatório do trabalho de campo

ESTUDO DE ACOMPANHAMENTO DOS 12 MESES

Apoio



Organização Mundial da Saúde



1. Contextualização da Coorte de 2015

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

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

O nosso papel neste estudo foi fazer com que ele tenha mantido os mais altos padrões de qualidade de modo que os dados obtidos reflitam a realidade da forma mais fiel possível. Os dados coletados fornecerão informações muito importantes e serão analisados e reanalisados durante as próximas décadas. Para atingir o patamar de qualidade desejado, foi necessário muito esforço e dedicação. Neste contexto, este relatório do trabalho de campo reúne toda a base de sustentação deste esforço no acompanhamento dos 12 meses de idade das crianças pertencentes à coorte de 2015.

1. Grupo de trabalho

2.1 Coordenadores e supervisores do estudo

O projeto da Coorte de 2015 tem como coordenadores: Prof. Pedro Curi

Hallal, Prof.^a Mariângela Freitas da Silveira, Prof.^a Andréa Homsí Dâmaso, Prof. Fernando César Wehrmeister e Prof. Flávio Fernando Demarco, do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia (PPGE) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), juntamente com o Prof. Marlos Rodrigues Domingues, da Escola Superior de Educação Física (ESEF) da Universidade Federal de Pelotas e Prof. Diego Garcia Bassani, da Universidade de Toronto (Canadá). O acompanhamento dos 12 meses foi coordenado pelos professores Andréa Dâmaso e Marlos Domingues. Ainda, fizeram parte da equipe de supervisão, Inácio Crochemore Mohnsam da Silva (aluno de Pós-doutorado do PPGE), Bruna Celestino Schneider (aluna de doutorado do PPGE) e Fernanda Mendonça (Supervisora Geral de Campo das Coortes do Centro de Pesquisas Epidemiológicas).

A supervisão geral do trabalho de campo do acompanhamento dos 12 meses foi de responsabilidade dos doutorandos: Elma Izze Magalhães e Thaynã Flores (alunas de doutorado do PPGE); Andréia Hartwig, Ethieli Silveira e Mariana Cademartori (alunas de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFPel); e Eduardo Caputo e Werner Muller (alunos de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Educação Física da UFPel). As doutorandas do PPGE, Luiza Ricardo e Gloria Cruz, foram responsáveis pela supervisão do trabalho de campo relativo a coleta de dados de acelerometria e desenvolvimento infantil, respectivamente.

2.2 Equipe geral da coorte

A equipe geral da coorte 2015 (acompanhamento dos 12 meses) contou com o auxílio de uma secretária, Mariana Haertel, e duas pessoas contratadas para o agendamento e organização da logística dos agendamentos dos 12 meses (Caroline Barragan e Iara Bonneau).

2.3 Equipe de entrevistadoras

Foram contratadas 10 entrevistadoras que iniciaram o trabalho de campo do acompanhamento dos 12 meses. Os acréscimos e mudanças na equipe de entrevistadoras serão descritos no item 4 (Equipe de entrevistadoras).

2.3.1 Remuneração

Todas as entrevistadoras contratadas foram devidamente remuneradas e receberam uma quantia mensal de 1100 reais, caracterizado como bolsa de pesquisa e mais o vale transporte.

2. Seleção e treinamento de entrevistadoras

As inscrições para o processo seletivo iniciaram no dia 1º de outubro com término no dia 23 de outubro de 2015, tendo aproximadamente 600 candidatas inscritas. Foi realizada uma pré-seleção das inscritas, sendo selecionadas 50 candidatas para o início do treinamento e seleção das entrevistadoras do acompanhamento dos 12 meses.

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

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

3.1 Treinamento da entrevista

Na semana do dia 30 de novembro até o dia 05 de dezembro foi realizado o treinamento do questionário (Quadro 1), tendo a presença de 43 candidatas no primeiro dia de capacitação. Foi realizada apresentação da parte teórica de cada bloco de questões da entrevista pelos doutorandos, seguida da realização de práticas da aplicação do questionário em papel e no tablet. No decorrer do treinamento, houve algumas desistências, restando 39 candidatas às vagas para entrevistadora. No dia 07 de dezembro, foi realizada uma prova teórica e após o resultado desta foram eliminadas algumas candidatas considerando a nota da prova, desenvoltura nas práticas e o desempenho geral durante o treinamento. Assim, foram selecionadas 31 candidatas para a próxima etapa do processo seletivo.

3.2 Treinamento do teste de desenvolvimento infantil e acelerometria

Após o resultado da prova teórica, no período de 08 a 11 de dezembro, foi realizado o treinamento do teste de desenvolvimento infantil (Ox-NDA) e acelerometria (Quadro 2). A doutoranda Gloria Cruz, juntamente com as psicólogas Suélen Cruz e Luciana Anselmi, foram as responsáveis pelo treinamento da aplicação do Ox-NDA, e a doutoranda Luiza Ricardo pelas instruções referentes acelerometria. Inicialmente, foi realizada a explanação da parte teórica no Centro de Pesquisas Epidemiológicas (CPE), com apresentação de slides e demonstrações com os objetos do kit do Ox-NDA e da acelerometria. Após o treinamento teórico, foi realizada uma prática de aplicação do teste de desenvolvimento infantil, onde as candidatas tinham que marcar as respostas de cada item do Ox-NDA com base em vídeos apresentados no data show. Em seguida, as candidatas treinaram a aplicação do teste de desenvolvimento infantil entre elas, sendo discutidas as dúvidas e corrigidos os erros no momento da aplicação. Num segundo momento, as candidatas foram divididas em dois grupos (A e B) para realização das práticas de colocação do acelerômetro e teste de desenvolvimento infantil com crianças na faixa etária próxima aos 12 meses da Escola Herbert de Souza. Com base no desempenho durante as práticas, 20 candidatas foram selecionadas para o treinamento da antropometria.

3.3 Treinamento das medidas antropométricas

No dia 12 de dezembro de 2015 deu-se início ao treinamento das medidas antropométricas da mãe e da criança (Quadro 3). No primeiro dia, foi realizado o treinamento teórico e prático da antropometria do adulto, a qual consistiu na coleta do peso materno (em kg), sob a responsabilidade da doutoranda Bruna Schneider, com o auxílio de outros doutorandos da equipe. Após receberem as orientações teóricas sobre o manuseio da balança e técnica de medida, contidas no manual de instruções, as candidatas treinaram a coleta da medida de peso entre elas mesmas. Neste momento os doutorandos supervisionaram a replicação da técnica de medida tal qual descrita no manual e a conduta da entrevistadora no momento de instruir a mãe como se posicionar sobre a balança. Foram utilizadas balanças da marca SECA modelo 803, com precisão de 100 gramas e capacidade para 150 kg.

Posteriormente a esta etapa, as candidatas foram divididas em dois grupos para a realização do treinamento das medidas antropométricas da criança.

A pediatra e especialista em padronização de medidas antropométricas em crianças, Prof^a Denise Mota, foi a responsável por esta parte do treinamento com o auxílio da doutoranda Bruna Schneider. A antropometria da criança consistiu no treinamento das medidas de peso (no colo da mãe), comprimento e perímetro cefálico. As candidatas treinaram a técnica de coleta das medidas em crianças de faixa etária semelhante a 12 meses cujas mães foram convidadas a comparecer voluntariamente ao CPE e em crianças das Escolas de Educação Infantil Nelson Abott de Freitas, Lobo da Costa e Herbert de Souza.

Para a medida do comprimento (cm) foram utilizados antropômetros portáteis da marca SANNY modelo ES2000 com amplitude de 20 a 105 cm e precisão de 0,5 cm.

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

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

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

3.4 Estudo piloto

O estudo piloto foi realizado nos dias 16 e 17 de dezembro de 2015 (Quadro 3), no qual as candidatas realizaram entrevistas domiciliares com mães e crianças de idade entre 12 e 16 meses voluntárias (não participantes da Coorte 2015) acompanhadas de um doutorando. Os doutorandos observaram as entrevistas e avaliaram o desempenho das candidatas nas entrevistas de acordo com os seguintes itens avaliativos:

- ✓ Pontualidade;
- ✓ Apresentação/postura;

- ✓ Explicação sobre a pesquisa;
- ✓ Termo de consentimento;
- ✓ Aplicação e manuseio do tablet;
- ✓ Cartão de figuras/escalas;
- ✓ Desenvolvimento Infantil;
- ✓ Antropometria;
- ✓ Acelerometria;
- ✓ Atenção/simpatia/dicção.

Após a avaliação das candidatas no estudo piloto, a equipe se reuniu para selecionar as 10 melhores entrevistadoras para iniciar em o trabalho de campo do acompanhamento dos 12 meses.

3.5 Reciclagem

Nos dias 28 e 29 de dezembro de 2015 foi realizada a reciclagem, visando retomar os pontos mais importantes a serem considerados nas entrevistas, bem como, foram repassadas as instruções de algumas questões do manual que foram aprimoradas durante o treinamento da aplicação do questionário. Além disso, foram realizadas mais práticas do teste de desenvolvimento infantil e das medidas antropométricas, com crianças de idade entre 12 e 16 meses (não participantes da Coorte 2015), cujas mães foram convidadas e se dispuseram a comparecer voluntariamente ao CPE para realização do treinamento prático.

3.6 Novas seleções e treinamentos

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

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

Horário	Terça-feira (08/12)	Quarta-feira (09/12)	Quinta-feira (10/12)	Sexta-feira (11/12)
9:00 às 12:00		Desenvolvimento infantil e Acelerometria (Prática) - CPE	Desenvolvimento infantil (Prática - Grupo A) - Escola Herbert de Souza	Desenvolvimento infantil (Prática - Grupo A) - Escola Herbert de Souza
14:00 às 17:00		Desenvolvimento infantil e Acelerometria (Prática) - CPE	Desenvolvimento infantil (Prática - Grupo B) - Escola Herbert de Souza	Desenvolvimento infantil (Prática - Grupo B) - Escola Herbert de Souza
18:00 às 20:00	Desenvolvimento infantil e Acelerometria (teoria) - Gloria e Luiza	Desenvolvimento infantil (teoria) - Gloria	-	Avaliação e divulgação do resultado
20:00 às 20:10	Intervalo	Intervalo	-	-
20:10 às 21:15	Desenvolvimento infantil e Acelerometria (teoria) - Gloria e Luiza	Desenvolvimento infantil (teoria) - Gloria	-	-

Quadro 3. Cronograma do treinamento das medidas antropométricas e estudo piloto.

Horário	Sábado (12/12)	Segunda-feira (14/12)	Terça-feira (15/12)	Quarta-feira (16/12)	Quinta-feira (17/12)
Manhã	Bloco I - Antropometria (teoria e prática adulto) Bruna	Bloco I - Antropometria (Prática infantil - Grupo A) Bruna e Denise	Bloco I - Antropometria (Prática infantil - Grupo A) Bruna	Piloto	Piloto
Tarde		Bloco I - Antropometria (Prática infantil - Grupo B) Bruna e Denise	Bloco I - Antropometria (Prática infantil - Grupo B) Bruna	Piloto	Piloto

4. Equipe de entrevistadoras

A equipe de entrevistas do acompanhamento dos 12 meses foi composta inicialmente por 10 entrevistadoras, sendo posteriormente contratadas mais três entrevistadoras no mês de janeiro em virtude de um conjunto de fatores como elevado tempo total médio de entrevista e o alto número de pendências geradas por remarcações ou dificuldade de agendamento. A equipe também incluiu uma pessoa responsável especificamente pela realização de entrevistas via telefone/Skype (Iara Bonneau), para os casos em que os participantes da Coorte 2015 haviam se mudado de Pelotas e o deslocamento para a cidade da atual residência não era possível.

Ao longo do acompanhamento dos 12 meses a equipe sofreu alterações devido a saída/entrada de entrevistadoras no trabalho de campo. Das 10 entrevistadoras que entraram no campo no início do acompanhamento dos 12 meses, nove saíram do estudo antes da conclusão deste acompanhamento. Os motivos das saídas incluíram: outras oportunidades de emprego, problemas pessoais e não adaptação às rotinas das entrevistas. Três entrevistadoras foram demitidas devido a fortes indícios de fraudes na coleta de dados da antropometria, do Ox-NDA, e do Ox-NDA e questões do sono, detectadas durante a realização do controle de qualidade (ações específicas aos dados coletados por essas entrevistadoras estão apresentadas no item 11 (Controle de qualidade)). Uma das maneiras para se detectar a fraude foi comparar as prevalências de algumas variáveis-chave do questionário, não pela sua importância, mas pelos pulos que elas poderiam gerar. Quando um grande pulo surge, o tamanho do questionário diminui e com isso diminui o número de questões que precisavam ser inventadas. Exemplos de situações deste tipo são: na atividade física ou no fumo, ao responder “não” para a primeira pergunta filtro, todas as perguntas sobre o detalhamento destes comportamentos são puladas.

Nestes três casos específicos, após constatação de fraude pelo controle de qualidade, os seguintes encaminhamentos foram realizados: Para o primeiro caso, ligou-se para as mães que ainda estavam no período da janela de 60 dias (100 entrevistas) para confirmar se a mãe e o bebê não haviam sido pesados, e se o bebê não havia sido medido. Neste mesmo momento, agendou-se com as mães que concordaram fazer as medidas, onde enviou-se uma entrevistadora para realizar a pesagem e antropometria. No segundo caso, ocorreu uma denúncia de que a

entrevistadora não estava aplicando todas as etapas do teste de desenvolvimento infantil. Realizou-se então uma avaliação de quantos NDAs essa entrevistadora havia realizado (122) e entrou-se em contato com as mães (103). Neste momento era aplicado um controle de qualidade contendo cinco questões específicas do teste de desenvolvimento infantil. Naqueles casos em que a mãe relatava que a entrevistadora não havia realizado duas atividades consideradas fundamentais no teste (35), o mesmo era excluído do banco de dados. Dos 122 testes realizados por essa entrevistadora, foi possível manter 68 no banco de dados, sendo excluídos 54 testes. No terceiro caso, constatou-se, através do controle de qualidade que a entrevistadora não estava aplicando o Ox-NDA em suas entrevistas, e o mesmo encaminhamento relatado anteriormente foi feito. Neste caso, havia 189 testes, e foi possível entrar em contato com 124 mães para a aplicação do controle de qualidade contendo as cinco questões específicas do NDA. Após conferência dos dados manteve-se 79 testes no banco de dados, sendo 45 excluídos. Ainda, nesta mesma entrevistadora, contataram-se alguns problemas referentes às questões do sono, onde se realizou um controle de qualidade específico com as questões desta parte do questionário. Ligou-se para 152 mães e coletou-se novamente as respostas, que foram repassadas para o banco de dados.

No final do trabalho de campo a equipe foi composta por 11 entrevistadoras para a realização das entrevistas domiciliares.

5. Plantões

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

6. Logística da coleta de dados

As entrevistadoras visitavam as residências das mães e crianças pertencentes a Coorte de 2015, aos doze meses de idade das crianças. No momento da visita a entrevistadora portava todo material de coleta*. Cada entrevistadora foi selecionada com base na disponibilidade de 8h por dia, tendo a distribuição de 4h por turno (manhã e tarde). Todas entrevistadoras possuíam devida identificação, portando crachá e estando uniformizadas.

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

As entrevistadoras realizavam em média 2 entrevistas por dia. No dia anterior ou no mesmo dia da entrevista os acelerômetros deveriam ser retirados no QG da coorte, assim como materiais de consumo (fichas impressas, lenços umedecidos, uvas-passa) que eventualmente estivessem em falta para a realização da entrevista. Entrevistas não realizadas pelas entrevistadoras eram informadas à equipe de agendamento para controle. Estas entrevistas ficavam organizadas em uma aba de pendências, na planilha de agendamento do Microsoft Excel, mas ficavam sob a responsabilidade da própria entrevistadora. Cada entrevistadora deveria tentar realizar a entrevista pendente em no mínimo 3 tentativas em dias e horários diferentes. Após essa dinâmica, as pendências eram repassadas à uma entrevistadora específica responsável apenas por fazer as últimas tentativas para recuperar essas pendências.

Eram agendadas aproximadamente 20 entrevistas por dia, organizadas em uma planilha no Microsoft Excel. A planilha de agendamento era baseada nas informações de contato do acompanhamento anterior (utilizavam-se também dados do estudo de Perinatal para as mães que não foram entrevistadas nos acompanhamentos dos 3 meses) A cada final de dia a agenda era finalizada e as entrevistas agendadas para o dia seguinte eram distribuídas por e-mail, separadamente, para cada entrevistadora. O esclarecimento de eventuais dúvidas das entrevistadoras ou busca por endereços era realizado por telefone ou nos computadores disponíveis na sala do coorte de 2015.

6.1 Logística do teste de desenvolvimento infantil (OX-NDA)

Preferencialmente, após realizada a aplicação do questionário geral, era realizada a aplicação do teste de desenvolvimento infantil. No entanto, não era possível seguir uma mesma sequência em todos os casos, sendo assim as entrevistadoras seguiam a recomendação de aplicar o teste de desenvolvimento infantil quando a criança estivesse acordada e bem disposta. Desta forma, era necessário que a entrevistadora conversasse com a mãe para saber qual o melhor momento de interagir com a criança, se no começo da entrevista ou ao final.

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

- a) Explicar para a mãe que seria realizada uma avaliação do desenvolvimento da criança através de atividades que a criança deveria resolver sozinha;
- b) Explicar para a mãe que para algumas questões seriam feitas algumas perguntas sobre algum aspecto particular da criança e que, nesses casos, a criança não precisaria realizar nenhuma tarefa relacionada a esses itens;
- c) Deixar claro para a mãe que alguns itens são para crianças de maior idade e outros para crianças de menor idade e, assim sendo, haveria alguns itens que a criança com idade entre 10 e 14 meses não seria capaz de responder, portanto, ela não deveria se preocupar caso a criança não conseguisse fazer;
- e) Explicar para a mãe que avaliação deveria ser feita com o mínimo de interferência de possíveis fatores que afetariam a avaliação do desenvolvimento da criança. Dessa forma, a televisão deveria ser desligada (assim como outros aparelhos eletrônicos) e ela deveria permanecer junto com a criança, que deveria ficar sentada em seu colo;
- f) Solicitar para mãe uma mesa e duas cadeiras dentro da casa para iniciar a aplicação do teste, a criança não poderia ficar muito baixa ou muito alta em relação à altura da mesa, pois isso poderia influenciar no resultado da avaliação. No caso que a mãe não dispusesse de uma mesa, a avaliação poderia ser feita no sofá ou em uma cama, utilizando uma prancheta para realizar as atividades.

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

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

indicado para que a entrevistadora marcasse a opção “impossível de avaliar”, fazendo com que o item avaliado não fosse incluído para gerar o escore total do teste. Após o teste, era feita a higienização dos elementos do kit utilizando um lenço umedecido na frente das entrevistadas.

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

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

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

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

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

***Materiais para coleta de dados**

- Crachá e carteira de identidade;
- Uniforme: camiseta/moletom;
- Mochila contendo todos os materiais de coleta (balança, antropômetro infantil e kit do NDA);
- Tablet (sempre com bateria suficiente para as entrevistas do dia), capa de proteção e carregador;

- Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE);
- Manual de instruções;
- Questionários impressos;
- Caneta, lápis, borracha, apontador, prancheta;
- Vales-transportes;
- Diário de campo;
- Presentes para os bebês (copinho);
- Lenço umedecido, álcool em gel, papel toalha;
- Telefone celular e carregador (de cada entrevistadora).

7. Logística de reversão de recusas

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

8. Download das entrevistas

A equipe estabeleceu uma rotina de dois dias para o descarrego dos dados. A terça-feira e a sexta-feira foram os dias estabelecidos para descarregar os dados dos *tablets* para o banco de dados. Nesta mesma ocasião as entrevistadoras relatavam as possíveis pendências a serem solucionadas no banco de dados. Essas pendências eram anotadas em uma planilha específica para cada dia de descarrego. Além das pendências, as entrevistadoras nestes dias buscavam materiais para as próximas entrevistas, entregavam os termos de consentimento e, eventualmente, relatavam as peculiaridades de cada entrevista.

9. Inconsistências

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

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

10. Reuniões

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

11. Controle de Qualidade

Neste acompanhamento foram realizados dois tipos de controle de qualidade (CQ) das entrevistas: (1) ligações telefônicas; e (2) entrevistas presenciais, novamente nos domicílios das mães e crianças. O questionário de CQ era composto por 22 questões, realizado por uma entrevistadora devidamente treinada para essa função. Semanalmente eram realizados sorteios sistemáticos em 20% da amostra para a realização do CQ, tendo uma margem de segurança de 10% para aqueles casos em que não se conseguia contato com as mães. Do total de 20%, eram realizados 10%, sendo 5% realizado por telefone e 5% de forma domiciliar.

Foram realizadas 426 entrevistas de controle de qualidade. Quinzenalmente o controle de qualidade era apresentado e discutido nas reuniões gerais da Coorte de 2015. A doutoranda Andréia Hartwig era responsável pela confecção do relatório do CQ, o qual era dividido em “banco parcial” o qual incluía as informações mais atuais (últimos 15 dias) e “banco geral” que continha todos os CQs do acompanhamento até o momento. A doutoranda gerava o banco de dados do controle de qualidade no

formato Excel a partir dos questionários digitados no programa EpiData versão 3.1 e realizava um merge do banco de dados do acompanhamento dos 12 meses no programa STATA versão 12.0.

Quando se verificava algum problema nas questões avaliativas da qualidade da entrevista a entrevistadora responsável era contatada para maiores informações. Nesta mesma tabela é possível observar um grande número de mães que não foram avisadas do acompanhamento dos 24 meses. Com isso, as entrevistadoras foram informadas do problema e orientadas a sempre esclarecer a data do próximo acompanhamento. Além disso observa-se também um grande número de entrevistas onde não foram utilizados os brinquedos do NDA. Esse problema ocorria devido ao fato de que muitas vezes ao final da entrevista no momento da aplicação do teste de desenvolvimento as crianças acabavam dormindo, onde era remarcado um dia para aplicação do teste.

Quando se verificava que uma entrevistadora possuía mais de uma inconsistência em uma mesma entrevista, entrava-se em contato com essa mãe aplicando novamente o questionário e verificando se houve equívoco na resposta do controle de qualidade. Nota-se um grande número de inconsistências nas questões que buscavam investigar se a criança mama no peito, se teve dor de ouvido e se a mãe teve dor lombar. Nos dois primeiros casos o que pode ter ocorrido é que as mães podem ter se equivocado no período referente à resposta, apesar delas sempre serem alertadas a responder conforme o dia da entrevista, algumas podem ter respondido conforme o hábito atual da criança. No terceiro caso referente à dor lombar, o problema surgiu devido ao fato de que no momento da entrevista era apresentada uma figura indicando o local exato da região lombar, delimitando o local onde a dor estaria localizada, entretanto como uma parte dos controles era feito por telefone, inviabilizava a apresentação do cartão de dor lombar, podendo levar a uma resposta diferente do dia da entrevista.

12. Presentes para as crianças

Após a aplicação do questionário de pesquisas e da realização das medidas, na mãe e no bebê, a entrevistadora entregou para a mãe uma lembrança da Coorte de 2015. O presente era um copinho personalizado, nas cores azul, rosa ou verde, com o logo da Coorte de 2015.

13. Uniformes

No início do trabalho de campo, as entrevistadoras receberam camisetas que seriam uma das maneiras de identificação além do crachá. Para o período do inverno, foram disponibilizados moletons para as entrevistadoras. Outros recursos disponibilizados foram as capas de chuva, guarda-chuvas, protetores de chuva para as mochilas, carrinhos para os materiais e galochas para os dias chuvosos.

14. Números finais do acompanhamento dos 12 meses

No acompanhamento dos 12 meses, foram realizadas 4.018 entrevistas, de 4.216 elegíveis para o acompanhamento. O total de perdas no período foi de 117 e 81 de recusas. Por fim, o percentual de acompanhamento foi de 94,4% [(entrevistados + óbitos do nascimento aos 12 meses)/ total de crianças do Perinatal). Seguem também as taxas de resposta do acompanhamento dos 12 meses:

- Taxa do perinatal = Entrevistados no PERI / (Elegíveis - FM) = $4275 / (4387 - 54) = 98,7\%$.
- Taxa dos 3 meses = (Entrevistados + Óbitos) / total da coorte = $(4110 + 46) / 4275 = 97,2\%$.
- Taxa dos 12 meses = (Entrevistados + Óbitos) / total da coorte = $(4018 + 59) / 4275 = 95,4\%$.

Artigo 1 - Maternal smoking during pregnancy and offspring body composition in adulthood: Results from two birth cohort studies

Original - Publicado na revista *BMJ Open* (Fator de impacto: 2,413).

Maternal smoking during pregnancy and offspring body composition in adulthood:

Results from two birth cohort studies

Elma Izze da Silva Magalhães¹ — elmaizzenutri@gmail.com

Natália Peixoto Lima¹ — natyplima@hotmail.com

Ana Maria Baptista Menezes¹ — anamene.epi@gmail.com

Helen Gonçalves¹ — hdgs.epi@gmail.com

Fernando C. Wehrmeister¹ — fcwehrmeister@gmail.com.br

Maria Cecília Formoso Assunção¹ — cecilia.epi@gmail.com

Bernardo Lessa Horta¹ — blhorta@gmail.com

¹Postgraduate Programme in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil.

Correspondence to:

Elma Izze da Silva Magalhães. Postgraduate Programme in Epidemiology, Rua Marechal Deodoro, 1160, 3º piso, Centro, Pelotas, RS, Brazil. Cep: 96020-220 - Caixa Postal 464. Telephone number: +55 53 98159-5411. E-mail address: elmaizzenutri@gmail.com.

Word count: 3,615

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association of maternal smoking during pregnancy with offspring body composition in adulthood and explore the causality of this association.

Design: Birth cohort.

Setting: Population-based study in Pelotas, Brazil.

Participants: All newborn infants in the city's hospitals were enrolled in 1982 and 1993. At a mean age of 30.2 and 22.6 years, the 1982 and 1993 cohorts, respectively, followed the subjects and 7,222 subjects were evaluated.

Primary outcome measures: Body mass index, fat mass index, android to gynoid fat ratio, waist circumference, waist to height ratio, lean mass index and height.

Results: Prevalence of maternal smoking during pregnancy was 35.1% and 32.6%, in 1982 and 1993 cohorts, respectively. Offspring of smoking mothers showed higher mean body mass index (β : 0.84; 95%CI: 0.55 to 1.12 kg/m²), fat mass index (β : 0.44; 95%CI: 0.23 to 0.64 kg/m²), android to gynoid fat ratio (β : 0.016; 95%CI: 0.010 to 0.023), waist circumference (β : 1.74; 95%CI: 1.15 to 2.33 cm), waist to height ratio (β : 0.013; 95%CI: 0.010 to 0.017) and lean mass index (β : 0.33; 95%CI: 0.24 to 0.42 kg/m²), whereas height was lower (β : -0.95; -1.26 to -0.65). Weight gain in the first two years captured most of the association of maternal smoking with body mass index (96.2%), waist circumference (86.1%) and fat mass index (71.7%).

Conclusions: Maternal smoking in pregnancy was associated with offspring body composition measures in adulthood.

Keywords: Maternal smoking; Pregnancy; Body Composition; Cohort study.

ARTICLE SUMMARY

Strengths and limitations of this study

- High follow-up rate, and the lack of differences in the follow-up rate according to maternal smoking during pregnancy, suggesting that selection bias is unlikely.
- We increased causal inference by comparing the estimates of maternal and paternal smoking.
- Body composition was assessed using dual X-ray absorptiometry and air-displacement pletysmography.
- We evaluated smoking in pregnancy using a questionnaire and the information was not validated with biochemical markers.
- Information on partner smoking was obtained at different times in the two cohorts.

INTRODUCTION

Maternal smoking during pregnancy has clear short-term consequences, increasing the risk of low birthweight and intrauterine growth retardation.¹ Moreover, maternal smoking is also associated with increased infant mortality rate, and cessation of smoking during pregnancy reduces the risk of infant death.² However, evidence on the long-term consequences of maternal smoking are not clear-cut. Meta-analysis by Brion et al.³ related that blood pressure was slightly higher among offspring of smoking mothers. It has also been reported a higher risk of diabetes.⁴ On the other hand, Horta et al.⁵ observed that the association between maternal smoking in the pregnancy and metabolic cardiovascular risk factors in early adulthood was mediated by offspring lifestyle in adulthood.

With respect to body composition, it has been suggested that maternal smoking in pregnancy is positively associated with adiposity and risk of overweight/obesity in the offspring.^{6, 7} On the other hand, because socioeconomic status is negatively associated with maternal smoking⁸ and obesity,⁹ the association of maternal smoking with offspring obesity could be due to residual confounding.¹⁰ Indeed, some studies have reported that after controlling for socioeconomic and environmental variables, the magnitude of the association decreased.^{11, 12}

Because socioeconomic status is usually assessed using few variables, the full dimension of socioeconomic status may not have been captured. And, residual confounding may be observed even among those studies that adjusted the estimates to socioeconomic and demographic variables. Comparison of the magnitude of the associations with maternal and paternal smoking is a strategy that can be used to increase causal inference. Similar associations for paternal and maternal smoking would suggest that confounding by socioeconomic, environmental or familiar variables is an explanation for the observed

associations. On the other hand, if the association is stronger for maternal variables, it is unlikely that the observed association is due to residual confounding.¹³

This study was aimed at assessing the association of maternal smoking during pregnancy with offspring body composition in adulthood and explore the causality of this association.

METHODS

Study Design and Population

This study is based on data from two birth cohorts carried out in Pelotas, a southern Brazilian city. In 1982 and 1993, in the perinatal study, all maternity hospitals in the city were visited daily, and the births identified. Those liveborns whose families lived in the urban area of the city were examined and their mothers interviewed soon after delivery. These subjects have been followed-up for several times through the life cycle, and further details on the study methodology have been published elsewhere.^{14, 15}

Briefly, during the whole of 1982, among the births to mothers living in the urban area of Pelotas, 5,914 newborns and their mothers were enrolled and accepted to participate in the perinatal study. After, follow-up visits were carried at the ages of 1, 2, 4, 13, 15, 18, 19, 23 and 30 years. Most visits included subsamples of the cohort, except for those at 2, 4, 23 and 30 years, in which we attempted to locate the whole cohort. Between June 2012 and February 2013, 4,534 members were located, in which 467 were living far from Pelotas, 86 refused and another 280 did not attend the interview in spite of repeated invitations. Thus, a total of 3,701 subjects were interviewed at age 30 years, which adding the to the number of participants known to have died (n=325) made up 68.1% of the original cohort.

Similarly, among the births occurring in Pelotas during the year of 1993 (N=5,265), 5,249 subjects and their mothers were enrolled and agreed to take part in the longitudinal

study. Subsamples of the cohort were evaluated in the follow-up visits were carried at the ages of 1, 3 and 6 months and at 1 and 4 years. In the follow-up visits at 11, 15, 18 and 22 years the whole cohort was recruited. The follow-up at 22 years occurred October 2015 to July 2016, and of the original cohort, 4933 were found. Among the located members, 175 refused to participate and 1071 were considered losses. Those who were interviewed (N=3,810), added to those known to have died (N=193), represent a retention rate of 76.3%. The follow-up rates at each follow-up visit of the 1982 and 1993 cohort are described in Supplementary Table 1.

Exposure Variables

In both cohorts, information on maternal smoking during pregnancy, duration and numbers of cigarettes smoked per day were obtained retrospectively from the mothers shortly after delivery, in the perinatal study. Those mothers who reported any tobacco use during pregnancy were considered as smokers, and they were asked whether they had smoked during the whole pregnancy and how many cigarettes on average they had smoked per day. In addition, we also collected information on partner smoking. In the 1993 cohort, this information was gathered based on the mothers report, in the perinatal study, whereas in the 1982 cohort, information on partner smoking was provided by the mother in the follow-up visit at 4 years of age.

Outcome Variables

In follow-up at 30 and 22 years, subjects were invited to visit the research clinic to be interviewed, examined and donate a blood sample. Weight was measured using the Bod Pod scale and height with a portable stadiometer (accuracy of 0.1 cm). Body mass index (BMI) was estimated by dividing weight (in kg) by square height (in meters).

Waist circumference (in cm) was measured with the subject standing, with the arms hanging freely and next to the body, using a non-elastic measuring tape in the horizontal plane around the narrowest part of the waist. In obese subjects, the measure was taken in the horizontal plane at the point between the last rib and the iliac crest. Waist to height ratio was estimated by dividing waist circumference by height (both in cm).

Fat-free and fat mass (total and in the android and gynoid regions) were assessed using dual-energy x-ray absorptiometry (DXA). Lean and fat mass indexes were estimated by dividing fat-free and fat mass (in kg) by square height in meters. Android to gynoid fat ratio was estimated by dividing percentage fat in region android by percentage fat in gynoid region. Pregnant women or those in the postpartum period (three months) were excluded from this assessment.

Confounders

The following variables were considered as possible confounders: sex, age in the assessment of the outcomes, family income at birth (total income in the month before the interview), maternal skin color (self-reported), maternal schooling (years of schooling successfully completed), maternal age at childbirth, parity (number of previous deliveries) and pre-gestational nutritional status. Information about sex of the child, family income at birth, maternal skin color, maternal schooling, maternal age at childbirth and parity were collected through a questionnaire applied to the mothers in the interview of the perinatal study. To evaluate the pre-gestational nutritional status, information on prepregnancy maternal weight was obtained from the antenatal care records or by maternal recall and height was measured by the research team in the interview immediately after delivery. The exact age in the assessment of outcomes was reported by subjects in the 30 and 22 years follow-up in the 1982 and 1993 cohorts, respectively.

Mediators

Birthweight and weight gain from birth to two years, were considered as possible mediators. Birthweight (in grams) was assessed soon after delivery, by the hospital staff, using paediatric scales that were calibrated weekly by the research team. Weight gain from birth to two years of age was obtained by the difference in z-score between the child's weight at 2 years of age and the birthweight. The weight of the child at two years of age was measured only in the follow-up of the 1982 cohort. Thus, this analysis was only performed only for the 1982 cohort.

Statistical Analysis

Stata, version 14.0 (StataCorp, College Station, TX) was used in the analysis. Data from the two cohorts were analysed together, because both cohorts showed similar association between maternal smoking and offspring anthropometry (data not shown). Means were compared using Student t-test and analysis of variance (ANOVA). Multiple linear regression was used to obtain estimates that were adjusted for confounding variables. G-computation (stata package: st0238) was used to estimate direct and indirect effects of maternal smoking in pregnancy on offspring body composition in adulthood (bootstrap replications: 10,000). In the analysis for birthweight, gestational age was considered as post-confounder (confounders in the relationship between the mediator and the outcome), while for weight gain from birth to two years, we considered family income in childhood as a post-confounder. Sex, age at body composition assessment, family income at birth, parity, pre-gestational BMI, skin colour, maternal schooling, and height were included as base-confounders.

Patient and Public Involvement

The study was approved by the Ethical Review Board of the Faculty of Medicine of the Federal University of Pelotas, and was performed in accordance with the ethical standards established in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. Written informed consent was obtained from participating subjects.

RESULTS

Among the 3,701 and 3,810 participants of the 1982 and 1993 cohort on follow-up at 30 and 22 years, respectively, information on maternal smoking and at least one of the outcomes were available for 3,626 participants from 1982 cohort and 3,596 from 1993. Analysing the follow-up rates in the last visit of each cohort, according to baseline characteristics, was observed that in the 1982 the cohort follow-up rates at 30 years were slightly higher among females, those who were born preterm and those in the intermediate socioeconomic categories. In the 1993 cohort, losses to follow-up were higher among males and at the extremes of the income distribution. Nevertheless, follow-up rates among different subgroups are reasonably similar, ranging from 60% to 75% in all variables studied, so that attrition bias is unlikely (Supplementary Table 2).

Table 1 shows the characteristics of the subjects included in the analyses. The proportion of preterm births was 5.6% and 8.0% in 1982 and 1993, respectively. The prevalence of overweight/obesity was 43.2% at 22 years (1993 cohort) and 57.6% at 30 years (1982 cohort). Prevalence maternal smoking during pregnancy was 35.0% and 32.4% in 1982 and 1993, respectively. In the 1993 cohort, 32.4% of the partners smoked during pregnancy, whereas, in the 1982 cohort, 58.8% of the partners were smoker at the follow-up visit at 4 years of age.

Supplementary Table 3 shows that prevalence of maternal smoking during whole pregnancy was significantly higher among the mothers in the lower income tertile and lower

schooling in both cohorts. On the other hand, maternal smoking during pregnancy was associated only with the partner smoking in pregnancy, in the 1993 cohort, but not with the partner smoking at 4 years, in the 1982 cohort.

In the crude analyses (Table 2), maternal smoking in the pregnancy was associated with higher mean BMI, fat mass index, android to gynoid fat ratio, waist circumference, waist to height ratio, as well as, lean mass index ($P < 0.05$). On the other hand, offspring of mothers who smoked during pregnancy had lower height ($P < 0.0001$). With respect to duration of maternal smoking during pregnancy, body mass, fat mass index, android to gynoid fat ratio, waist circumference, waist to height ratio and lean mass index were slightly higher among the offspring of mothers who smoked only in part of pregnancy in relation to those whose mother smoked in the whole pregnancy. But the lower means were observed among those subjects whose mothers did not smoke in the pregnancy ($P < 0.05$). On the other hand, height was inversely associated with the duration of maternal smoking during pregnancy ($P < 0.0001$). Regarding partner, smoking, no significant differences were observed for partner smoking at 4 years (cohort 1982). On the other hand, lower means of waist circumference, waist to height ratio, lean mass index and height were observed in the offspring in which the partners smoked during pregnancy ($P < 0.05$).

After controlling for confounding variables, offspring of smoking mothers showed higher body mass index, fat mass index, android to gynoid fat ratio, waist circumference, waist to height ratio and lean mass index, whereas height was lower. Concerning, the duration and intensity of maternal smoking during pregnancy, we only observed a dose response association for height, whereas for the remaining body composition outcomes, the regression coefficients tend to be slightly higher among those subjects whose mother stopped smoking in the pregnancy or smoked from 1 to 14 cigarettes/day. (Table 3). Although not the objective of the study, we also tested the association between maternal smoking in gestation and

overweight in the offspring, and found a positive association even after adjusting for confounding factors (OR Adjusted: 1.41; 95%CI: 1.26 to 1.57).

Table 4 shows that maternal smoking was associated with most of the body composition outcomes, even after controlling for partner smoking. Moreover, in both cohorts the magnitude of the associations were stronger for maternal than partner smoking. Because information on partner smoking during pregnancy was not available for the 1982 cohort, we used the information on partner smoking collected in the follow-up visit at 4 years of age.

Concerning the mediation analysis, birthweight captured a small portion of the associations, whereas weight gain in the first two years captured most of the association of maternal smoking with body mass index (96.2%), fat mass index (71.7%) and waist circumference (86.1) - Table 5.

DISCUSSION

Our findings suggest that exposure to maternal tobacco smoking in utero increases adiposity in early adulthood. These associations were observed even after controlling for several confounding variables. Furthermore, we observed that the magnitude of the association was higher for maternal than paternal smoking and even after controlling for paternal smoking, maternal smoking during pregnancy was associated with body composition in adulthood. Suggesting, therefore, that residual confounding is an unlikely explanation for the association between maternal smoking and offspring body composition.

The results of our study corroborate the findings from previous studies that have observed a positive association between maternal smoking during pregnancy and offspring adiposity.^{11, 12, 16} In relation to central adiposity, it has also been reported higher means waist circumference¹⁶ and android to gynoid fat ratio.¹⁷ Such measures are indicators of fat accumulation in the abdominal region and are more related to cardiovascular risk.¹⁸

Concerning the mechanisms underlying the association between maternal smoking during pregnancy and offspring adiposity, it has been suggested that this association is due to the nicotine, present in tobacco. In both humans and animals, nicotine when crossing the placenta acts centrally and peripherally as a suppressant of appetite and body weight, resulting in hyperphagia and weight gain when the offspring is no longer exposed to nicotine in postnatal period.^{19, 20} In addition, exposure to nicotine in gestation may result in increase in body adiposity through alterations in endocrine control of body weight homeostasis.²¹ In animals, prenatal exposure to nicotine decreased responsiveness to adrenergic stimuli and promoted rapid weight gain.²² Similarly, prenatal exposure to nicotine in humans may decrease responsiveness to adrenergic stimuli by epinephrine and norepinephrine, which modulate the mobilization of lipids from adipose tissue.²³

It has been reported that low birthweight is associated with increased risk of obesity later in life,^{24, 25} but in the present study we did not find any evidence that birthweight mediated the observed associations. On the other hand, weight gain in early childhood captured an important proportion of the association of maternal smoking in pregnancy with BMI, fat mass index and waist circumference. Maternal smoking tends to decrease foetal growth, which would be compensated by rapid postnatal weight gain.²⁶ Because offspring of smoking mothers were shorter, it seems that weight gain was higher than linear growth. Indeed, Adair et al.²⁷ reported that faster relative weight gain in the first two years was associated with a higher risk of overweight/obesity in adulthood.

In our study, we observed that lean mass was higher among offspring of mothers who smoked in pregnancy. Leary et al.¹¹ also observed that lean mass was higher among subjects whose mother smoked in the pregnancy. These authors suggested that this association with lean mass would be simply due to the association with total body mass. Indeed, subjects with

higher total body mass would have higher fat and lean mass. Concerning the association with height, a negative association has already been reported by previous studies.^{12, 28}

Our study has many strengths, the data was collected prospectively and information on maternal smoking during pregnancy was collected soon after delivery, with a short recall time. Previous studies on this subject are mainly retrospective, or cross-sectional,^{28, 29} and data on maternal smoking was gathered with a long recall time, which can lead to misclassification. Secondly, the high follow-up rates, even after 30 years and the lack of differences in the follow-up rate according to maternal smoking during pregnancy suggests that selection bias is unlikely.¹⁴ Finally, most of the previous studies have evaluated only BMI as a measure of adiposity. We used several anthropometric and body composition measurements, including fat and lean mass measured using DXA. By comparing the estimates of maternal smoking to partner smoking, we increased causal inference and the analysis suggested that the observed associations were unlikely to be due to residual confounding.

With respect to the limitations, information on parental smoking was gathered using a questionnaire and the information was not validated with biochemical markers. Because smoking in pregnancy is a socially disapproved act, some mothers may have occulted the information on prenatal smoking,³⁰ underestimating the prevalence of smoking during pregnancy. Because this classification error was independent of body composition, which was measured many years later, the misclassification would be non-differential. Because non-differential misclassification tends to underestimate the magnitude of the associations, the observed associations are not due to such error. Another limitation is the fact that information on partner smoking was obtained at different times in the two cohorts. However, it is likely that parents who smoked during pregnancy remained smokers after birth and the first years of the offspring's life. In addition, no discrepant results were observed regarding the effect of paternal smoking among the two cohorts.

In conclusion, we observed an association between maternal smoking in pregnancy and body composition measures in adulthood. The specificity of the association for maternal, in relation to paternal smoking, suggested that this association is not due to residual confounding. Analysis of mediation suggest the weight gain from birth to two years is an important mediator of the association between maternal smoking during pregnancy and adiposity in adulthood.

CONTRIBUTORSHIP STATEMENT

EISM designed the study, performed the statistical analysis, interpretation of the results and drafted the manuscript. BLH and NPL designed the study, helped the data analysis, and participated in the preparation of the manuscript. BLH coordinated the follow-up of the 1982 cohort and AMBM coordinated the follow-up of the 1993 cohort. AMBM, HDG, FCW, and MCA helped in the data acquisition and interpretation of the data. All authors revised and approved the final version of the manuscript. Each author contributed important intellectual content during manuscript drafting or revision and accepts accountability for the overall work by ensuring that questions pertaining to the accuracy or integrity of any portion of the work are appropriately investigated and resolved.

COMPETING INTERESTS

None declared.

FUNDING

This article is based on data from the study "Pelotas Birth Cohort, 1982 and 1993" conducted by the Postgraduate Program in Epidemiology at Federal University of Pelotas with the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO).

From 2004 to 2016, the Wellcome Trust (086974/Z/08/Z) supported the Pelotas birth cohort study. The International Development Research Center, World Health Organization, Overseas Development Administration, European Union, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), the Brazilian National Research Council (CNPq), and the Brazilian Ministry of Health supported previous phases of the study.

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

DATA SHARING STATEMENT

Data are available through the Centre of Epidemiological Research and the Postgraduate Program in Epidemiology.

ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge the contributions of 1982 and 1993 Pelotas Cohorts participants, others researchers and staff.

REFERENCES

1. Kramer MS. Determinants of low birthweight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987;65:663–737.
2. Johansson ALV, Dickman PW, Kramer MS, et al. Maternal smoking and infant mortality: does quitting smoking reduce the risk of infant death?. *Epidemiology* 2009;20:590–597.
3. Brion MJA, Leary SD, Lawlor DA, et al AR. Modifiable maternal exposures and offspring blood pressure: a review of epidemiological studies of maternal age, diet, and smoking. *Pediatr Res* 2008; 63:593–598.
4. Montgomery SM, Ekbom A. Smoking during pregnancy and diabetes mellitus in a British longitudinal birth cohort. *BMJ* 2002;324:26–27.
5. Horta BL, Gigante DP, Nazmi A, et al. Maternal smoking during pregnancy and risk factors for cardiovascular disease in adulthood. *Atherosclerosis* 2011;219:815–820.
6. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2008; 32:201–210.
7. Ino T. Maternal smoking during pregnancy and offspring obesity: Meta-analysis. *Pediatr Int* 2010; 52:94–99.

8. Iliadou AN, Koupil I, Villamor E, Altman D, Hultman C, Langström N, et al. Familial factors confound the association between maternal smoking during pregnancy and young adult offspring overweight. *Int J Epidemiol* 2010;39:1193–1202.
9. Monteiro CA, Moura EC, Conde WL, et al. Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. *Bull World Health Organ* 2004;82:940–946.
10. Riedel C, Schönberger K, Yang S, et al. Parental smoking and childhood obesity: higher effect estimates for maternal smoking in pregnancy compared with paternal smoking—a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2014;43:1593–1606.
11. Leary SD, Smith GD, Rogers IS, et al. Smoking during pregnancy and offspring fat and lean mass in childhood. *Obesity* 2006;14:2284–2293.
12. Chen A, Pennell ML, Klebanoff MA, et al. Maternal smoking during pregnancy in relation to children overweight: Follow-up to age 8 years. *Int J Epidemiol* 2006;35:121–130.
13. Howe LD, Matijasevich A, Tilling K, et al. Maternal smoking during pregnancy and offspring trajectories of height and adiposity: comparing maternal and paternal associations. *Int J Epidemiol* 2012;41:722–732.
14. Horta BL, Gigante DP, Gonçalves H, et al. Cohort profile update: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol* 2015;44:441–441e.

15. Gonçalves H, Wehrmeister FC, Assunção MC, et al. Cohort Profile Update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. *Int J Epidemiol* 2017;1–7.
16. Mamun AA, O’Callaghan MJ, Williams GM, et al. Maternal smoking during pregnancy predicts adult offspring cardiovascular risk factors-evidence from a community-based large birth cohort study. *PloS One* 2012;7:e41106.
17. Durmuş B, Heppe DHM, Taal HR, et al. Parental smoking during pregnancy and total and abdominal fat distribution in school-age children: the Generation R Study. *Int J Ob* 2014;38:966–972.
18. Lee CMY, Huxley RR, Wildman RP, et al. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2008;61:646–653.
19. Li MD, Parker SL, Kane JK. Regulation of feeding-associated peptides and receptors by nicotine. *Mol Neurobiol* 2000;22:143–165.
20. Jo YH, Talmage DA, Role LW. Nicotinic receptor-mediated effects on appetite and food intake. *J Neurobiol* 2002;53:618–632.
21. Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. *Toxicol Sci* 2010;116:364–374.

22. Levin ED. Fetal nicotinic overload, blunted sympathetic responsivity, and obesity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:481–484.
23. Schiffelers SLH, Saris WHM, Boomsma F, et al. β 1-and β 2-Adrenoceptor-Mediated Thermogenesis and Lipid Utilization in Obese and Lean Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2191–2199.
24. Malina, RM, Katzmarzyk PT, Beunen G. Birthweight and its relationship to size attained and relative fat distribution at 7 to 12 years of age. *Obesity* 1996; 4:385–390.
25. Singhal A, Wells J, Cole TJ, et al. Programming of lean body mass: a link between birthweight, obesity, and cardiovascular disease?. *Am J Clin Nutr* 2003;77:726–730.
26. Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obesity* 2003;11:496–506.
27. Adair LS, Fall CH, Osmond C, et al. Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. *Lancet* 2013;382:525–534.
28. Koshy G, Delpisheh A, Brabin BJ. Dose response association of pregnancy cigarette smoke exposure, childhood stature, overweight and obesity. *Eur J Public Health* 2011; 21:286–291.
29. Adams AK, Harvey HE, Prince R.J. Association of maternal smoking with overweight at age 3 y in American Indian children. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:393–398.

471

472 30. Dietz PM, Homa D, England LJ, et al. Estimates of nondisclosure of cigarette smoking
473 among pregnant and nonpregnant women of reproductive age in the United States. *Am J*
474 *Epidemiol* 2011; 173:355–359.

475

476

477

478

479

480

481

482

483

484

485

486

487

488

489

490

491

492

493

Table 1. Characteristics of population included in the present study, Pelotas, Brazil.

Variable	1982 Cohort (N= 3,626)		1993 Cohort (N= 3,596)	
	N (%) ^a	Mean (SD) ^b	N (%) ^a	Mean (SD) ^b
Sex				
Male	1,766 (48.7)		1,706 (47.4)	
Female	1,860 (51.3)		1,890 (52.6)	
Gestational age (weeks)				
< 37	164 (5.6)		283 (8.0)	
37 to 39	1,336 (45.8)		2,741 (77.2)	
≥ 40	1,420 (48.6)		527 (14.8)	
Birth weight (g)				
< 2,500	280 (7.7)		338 (9.4)	
2,500 a 2,999	956 (26.4)		942 (26.2)	
≥ 3,000	2,389 (65.9)		2,314 (64.4)	
Skin colour				
White	2,750 (75.8)		2,163 (63.5)	
Non-white	876 (24.2)		1,245 (36.5)	
Maternal smoking during pregnancy				
Non smokers	2,353 (65.0)		2,430 (67.6)	
Smoked in part of pregnancy	276 (7.6)		160 (4.4)	
Smoked in whole pregnancy	990 (27.4)		1,006 (28.0)	
Partner smoking ^c				
No	1,166 (41.2)		2,433 (67.6)	
Yes	1,665 (58.8)		1,163 (32.4)	
Familiar income at birth (minimum wage)				
≤ 1	715 (19.8)		628 (17.8)	
1.1 to 3.0	1,780 (49.3)		1,472 (41.7)	
3.1 to 6.0	706 (19.6)		877 (24.9)	
> 6.0	408 (11.3)		550 (15.6)	
Maternal schooling (years)				
0 to 4	2,719 (75.1)		950 (26.5)	
5 to 8	399 (11.0)		1,695 (47.2)	
≥ 9	503 (13.9)		946 (26.3)	
Body mass index in adulthood (kg/m²)		26.8 (5.5)		25.2 (5.3)
< 18.5	71 (2.0)		168 (4.7)	
18.5 to 24.9	1,426 (40.4)		1,855 (52.1)	
25.0 to 29.9	1,224 (34.7)		959 (27.0)	
≥ 30.0	810 (22.9)		577 (16.2)	
Fat mass index (kg/m²)		8.7 (4.3)		7.9 (4.5)
Android to gynoid fat ratio		0.50 (0.14)		0.42 (0.12)
Waist circumference (cm)		84.8 (12.6)		80.0 (11.6)
Waist to height ratio		0.51 (0.07)		0.48 (0.07)
Lean mass index (kg/m²)		16.7 (2.7)		16.1 (2.6)
Height (cm)		167.7 (9.2)		167.4 (9.5)

Abbreviation: SD, standard deviation; IQI, inter quartiles interval.

^a For the categorical variables; ^b For the continuous variables; ^c At 4 years for the 1982 cohort and in pregnancy for the 1993 cohort.

Table 2. Mean for anthropometric and body composition measures in adulthood and according to maternal smoking during pregnancy and partner smoking.

	Mean (Standard deviation)						
	Body mass index (kg/m ²)	Fat mass index (kg/m ²)	Android to gynoid fat ratio	Waist circumference (cm)	Waist to height ratio	Lean mass index (kg/m ²)	Height (cm)
Maternal smoking in pregnancy ^a	<i>P</i> = <0.0001****	<i>P</i> = 0.0090**	<i>P</i> = <0.0001****	<i>P</i> = 0.0001****	<i>P</i> = 0.0001****	<i>P</i> = 0.0001****	<i>P</i> = 0.0001****
No	25.8 (5.4)	8.2 (4.3)	0.46 (0.13)	82.0 (12.3)	0.49 (0.07)	16.3 (2.6)	168.1 (9.4)
Yes	26.4 (5.6)	8.5 (4.6)	0.47 (0.14)	83.2 (12.5)	0.50 (0.07)	16.6 (2.6)	166.6 (9.3)
Duration of maternal smoking ^b	<i>P</i> = <0.0001****	<i>P</i> = 0.0036**	<i>P</i> = <0.0001****	<i>P</i> = <0.0001****	<i>P</i> = <0.0001****	<i>P</i> = <0.0001****	<i>P</i> = <0.0001****
Non smokers	25.8 (5.4)	8.2 (4.3)	0.46 (0.13)	82.0 (12.3)	0.49 (0.07)	16.3 (2.6)	168.1 (9.4)
Smoked in part of pregnancy	27.0 (5.6)	9.0 (4.6)	0.48 (0.13)	84.7 (12.5)	0.50 (0.07)	16.7 (2.6)	167.8 (9.6)
Smoked in whole pregnancy	26.3 (5.6)	8.4 (4.6)	0.47 (0.14)	82.9 (12.4)	0.50 (0.07)	16.6 (2.6)	166.3 (9.2)
Cigarettes smoked per day ^b	<i>P</i> = 0.0001****	<i>P</i> = 0.0165*	<i>P</i> = <0.0001****	<i>P</i> = 0.0007 ^b	<i>P</i> = <0.0001****	<i>P</i> = <0.0001****	<i>P</i> = <0.0001****
None	25.8 (5.4)	8.2 (4.3)	0.46 (0.13)	82.0 (12.3)	0.49 (0.07)	16.3 (2.6)	168.1 (9.4)
1 to 14 cigarettes/day	26.5 (5.6)	8.6 (4.6)	0.47 (0.14)	83.2 (12.5)	0.50 (0.07)	16.6 (2.6)	166.7 (9.3)
≥ 15 cigarettes/day	26.3 (5.4)	8.3 (4.5)	0.48 (0.14)	83.2 (12.5)	0.50 (0.07)	16.7 (2.5)	165.9 (9.4)
1982 cohort							
Partner smoking at 4 years ^a	<i>P</i> = 0.4287	<i>P</i> = 0.9976	<i>P</i> = 0.3031	<i>P</i> = 0.3249	<i>P</i> = 0.5670	<i>P</i> = 0.3963	<i>P</i> = 0.1918
No	26.8 (5.5)	8.4 (4.4)	0.50 (0.14)	84.9 (12.6)	0.51 (0.07)	16.7 (2.6)	167.9 (9.1)
Yes	26.7 (5.4)	8.4 (4.3)	0.49 (0.14)	84.4 (12.4)	0.50 (0.07)	16.6 (2.7)	167.4 (9.3)
1993 cohort							
Partner smoking in pregnancy ^a	<i>P</i> = 0.0794	<i>P</i> = 0.8248	<i>P</i> = 0.0816	<i>P</i> = 0.0242*	<i>P</i> = 0.0004**	<i>P</i> = 0.0049**	<i>P</i> = 0.0099**
No	25.1 (5.1)	7.9 (4.3)	0.42 (0.11)	79.5 (11.3)	0.47 (0.06)	16.0 (2.5)	167.8 (9.4)
Yes	25.4 (5.6)	7.9 (4.7)	0.42 (0.12)	80.5 (12.1)	0.48 (0.07)	16.3 (2.6)	167.0 (9.6)

^a Student t-test^b Analysis of variance (ANOVA)**P* < 0.05; ***P* < 0.01; *****P* < 0.0001.

Table 3. Adjusted regression coefficients for anthropometric and body composition measures in adulthood according to maternal smoking during pregnancy.

	Adjusted regression coefficient (95% confidence interval) ^a						
	Body mass index (kg/m ²)	Fat mass index (kg/m ²)	Android to gynoid fat ratio	Waist circumference (cm)	Waist to height ratio	Lean mass index (kg/m ²)	Height (cm)
Maternal smoking in pregnancy							
No	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Yes	0.84 (0.55 ; 1.12)	0.44 (0.23 ; 0.64)	0.016 (0.010 ; 0.023)	1.74 (1.15 ; 2.33)	0.013 (0.010 ; 0.017)	0.33 (0.24 ; 0.42)	-0.95 (-1.26 ; -0.65)
Duration of maternal smoking							
Non-smokers	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Smoked in part of pregnancy	1.17 (0.62 ; 1.71)	0.70 (0.30 ; 1.11)	0.013 (0.001 ; 0.026)	2.49 (1.32 ; 3.65)	0.016 (0.009 ; 0.023)	0.34 (0.16 ; 0.53)	-0.43 (-1.03 ; 0.18)
Smoked in whole Pregnancy	0.76 (0.46 ; 1.06)	0.37 (0.15 ; 0.59)	0.017 (0.010 ; 0.024)	1.56 (0.93 ; 2.19)	0.013 (0.009 ; 0.016)	0.32 (0.22 ; 0.42)	-1.07 (-1.40 ; -0.74)
Cigarettes smoked per day							
None	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
1 to 14 cigarettes/day	0.89 (0.60 ; 1.19)	0.46 (0.24 ; 0.69)	0.018 (0.011 ; 0.025)	1.86 (1.23 ; 2.50)	0.014 (0.010 ; 0.017)	0.34 (0.24 ; 0.44)	-0.81 (-1.15 ; -0.49)
≥ 15 cigarettes/day	0.62 (0.09 ; 1.15)	0.32 (-0.08 ; 0.71)	0.010 (-0.003 ; 0.022)	1.24 (0.12 ; 2.36)	0.012 (0.005 ; 0.019)	0.30 (0.12 ; 0.47)	-1.52 (-2.11 ; -0.94)

^a Adjusted for: Sex, age (Cohort), family income at birth, maternal skin colour, maternal schooling, maternal age at childbirth, parity, pre-gestational nutritional status and maternal height;

Table 4. Adjusted regression coefficients for anthropometric and body composition measures in adulthood according to maternal smoking during pregnancy and partner smoking.

	Adjusted regression coefficient (95% confidence interval)						
	Body mass index (kg/m ²)	Fat mass index (kg/m ²)	Android to gynoid fat ratio	Waist circumference (cm)	Waist to height ratio	Lean mass index (kg/m ²)	Height (cm)
1982 cohort							
Maternal smoking in pregnancy ^a							
No	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Yes	0.65 (0.24 ; 1.06)	0.30 (0.01 ; 0.59)	0.020 (0.011 ; 0.030)	1.54 (0.67 ; 2.41)	0.012 (0.006 ; 0.017)	0.27 (0.13 ; 0.41)	-0.75 (-1.17 ; -0.33)
Partner smoking at 4 years ^a							
No	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Yes	-0.04 (-0.47 ; 0.39)	0.01 (-0.29 ; 0.33)	0.001 (-0.010 ; 0.011)	-0.05 (-0.97 ; 0.88)	0.001 (-0.005 ; 0.006)	0.02 (-0.12 ; 0.17)	-0.11 (-0.56 ; 0.34)
Maternal smoking in pregnancy ^b							
No	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Yes	0.64 (0.19 ; 1.10)	0.24 (-0.09 ; 0.56)	0.016 (0.005 ; 0.027)	1.60 (0.62 ; 2.57)	0.012 (0.006 ; 0.018)	0.24 (0.09 ; 0.39)	-0.73 (-1.21 ; -0.26)
Partner smoking at 4 years ^c							
No	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Yes	-0.04 (-0.47 ; 0.39)	0.02 (-0.29 ; 0.33)	0.001 (-0.010 ; 0.011)	-0.05 (-0.97 ; 0.87)	0.001 (-0.005 ; 0.006)	0.02 (-0.12 ; 0.17)	-0.11 (-0.55 ; 0.35)
1993 cohort							
Maternal smoking in pregnancy ^a							
No	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Yes	1.04 (0.66 ; 1.42)	0.38 (0.25 ; 0.51)	0.014 (0.006 ; 0.023)	1.99 (1.18 ; 2.80)	0.016 (0.011 ; 0.021)	0.38 (0.25 ; 0.51)	-1.21 (-1.66 ; -0.76)
Partner smoking in pregnancy ^a							
No	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Yes	0.48 (0.11 ; 0.85)	0.20 (-0.09 ; 0.48)	0.006 (-0.002 ; 0.014)	1.23 (0.44 ; 2.01)	0.009 (0.004 ; 0.013)	0.21 (0.09 ; 0.34)	-0.28 (-0.71 ; 0.15)

Maternal smoking in pregnancy ^d

No	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Yes	1.01 (0.61 ; 1.42)	0.36 (0.23 ; 0.50)	0.015 (0.006 ; 0.024)	1.92 (1.05 ; 2.78)	0.015 (0.009 ; 0.020)	0.36 (0.23 ; 0.50)	-1.13 (-1.61 ; -0.65)
Partner smoking in pregnancy ^c							
No	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Yes	0.28 (0.09 ; 0.67)	0.07 (-0.22 ; 0.36)	0.003 (-0.005 ; 0.012)	0.85 (0.06 ; 1.66)	0.006 (0.001 ; 0.011)	0.14 (0.02 ; 0.27)	-0.06 (-0.50 ; 0.38)

^a Adjusted for: Sex, family income at birth, maternal skin colour, maternal schooling, maternal age at childbirth, parity, pre-gestational nutritional status and maternal height

^b Adjusted for: Sex, family income at birth, maternal skin colour, maternal schooling, maternal age at childbirth, parity, pre-gestational nutritional status, maternal height and partner smoking at 4 years

^c Adjusted for: Sex, family income at birth, maternal skin colour, maternal schooling, maternal age at childbirth, parity, pre-gestational nutritional status, maternal height and maternal smoking in pregnancy

^d Adjusted for: Sex, family income at birth, maternal skin colour, maternal schooling, maternal age at childbirth, parity, pre-gestational nutritional status, maternal height and partner smoking in pregnancy

Table 5. Analysis of mediation in the association between maternal smoking during pregnancy and body composition measures at adulthood in the 1982 (at 30 years) and 1993 (22 years) Pelotas birth cohorts, Brazil.

Anthropometric and body composition measures	Mediators	G-computation estimate (95%CI)		Mediated effect (%)
		Natural direct effect	Natural indirect effect	
Body mass index (kg/m ²)	Birth weight	0.79 (0.44 ; 1.15)	0.13 (-0.05 ; 0.31)	14.1
	Weight gain from birth to two years	0.01 (-0.53 ; 0.54)	0.21 (-0.08 ; 0.50)	96.2
Fat mass index (kg/m ²)	Birth weight	0.44 (0.19 ; 0.70)	-0.03 (-0.16 ; 0.10)	7.7
	Weight gain from birth to two years	-0.02 (-0.40 ; 0.35)	-0.06 (-0.27 ; 0.14)	71.7
Android to gynoid fat ratio	Birth weight	0.014 (0.006 ; 0.022)	-0.002 (-0.006 ; 0.002)	17.1
	Weight gain from birth to two years	0.018 (0.005 ; 0.030)	0.001 (-0.006 ; 0.007)	3.4
Waist circumference (cm)	Birth weight	2.02 (1.28 ; 2.76)	0.18 (-0.22 ; 0.57)	8.1
	Weight gain from birth to two years	0.12 (-1.03 ; 1.26)	0.72 (0.09 ; 1.34)	86.1
Waist to height ratio	Birth weight	0.012 (0.007 ; 0.016)	0.001 (-0.002 ; 0.003)	3.0
	Weight gain from birth to two years	0.002 (-0.005 ; 0.009)	0.003 (-0.001 ; 0.007)	56.0
Lean mass index (kg/m ²)	Birth weight	0.37 (0.25 ; 0.48)	0.04 (-0.02 ; 0.10)	8.9
	Weight gain from birth to two years	0.16 (-0.02 ; 0.34)	-0.02 (-0.11 ; 0.08)	12.7
Height (cm)	Birth weight	-0.40 (-0.78 ; -0.02)	-0.18 (-0.39 ; 0.03)	30.9
	Weight gain from birth to two years	-0.93 (-1.52 ; -0.33)	0.10 (-0.24 ; 0.43)	11.5

Supplementary table 1. Description of follow-ups in the 1982 and 1993 cohorts, Pelotas - RS, Brazil.

1982 Cohort			1993 Cohort		
Follow-up	Sample evaluated	Follow-up rate (%)	Follow-up	Sample evaluated	Follow-up rate (%)
1982 (perinatal study)	All newborns	-	1993 (perinatal study)	All newborns	-
1983 (at 1 st year)	All subjects born between January and April (1/3 of the cohort)	79,3	1993 (at 1 st month)	Systematic sampling of 13% of cohort members	99,1
1984 (at 2 years)	All subjects	87,2	1993 (at 3 months)	Systematic sampling of 13% of cohort members	98,3
1986 (at 4 years)	All subjects	84,1	1993 (at 6 months)	All subjects with low birth weight and 20% of remnants	96,8
1997 (at 15 years)	All subjects residing in 27% of the city's census tracts	71,8	1994 (at 1 st year)	All subjects with low birth weight and 20% of remnants	93,4
2000 (at 18 years)	All men	78,9	1997 (at 4 years)	All subjects with low birth weight and 20% of remnants	87,2
2001 (at 19 years)	All subjects residing in 27% of the city's census tracts	69,0	2004 (at 11 years)	All subjects	87,5
2004-2005 (at 23 years)	All subjects	77,4	2008 (at 15 years)	All subjects	85,7
2012-2013 (at 30 years)	All subjects	68,1	2011 (at 18 years)	All subjects	81,4
			2015-2016 (at 23 years)	All subjects	76,3

Supplementary table 2. Follow-up rate at 30 years (1982 cohort) and at 22 years of age (1993 cohort) according to baseline characteristics of the cohort.

Variable	1982 Cohort		1993 Cohort	
	Original cohort (n)	Followed at 30 years (%)	Original cohort (n)	Followed at 22 years (%)
Sex				
Male	3,037	65.2	2,603	72.6
Female	2,876	71.1	2,645	79.9
Birthweight (g)				
< 2500	534	72.1	510	79.2
2500 to 2999	1,393	69.1	1,409	75.7
3000 to 3499	2,220	66.0	2,030	75.9
≥ 3500	1,762	68.6	1,283	76.0
Gestational age (weeks)				
< 37	294	74.5	589	74.1
≥ 37	4,380	68.1	4,582	76.5
Family income at birth (minimum wages)				
< 1	1,288	66.1	967	75.1
1.1 to 3	2,789	70.4	2,260	74.8
3.1 to 6	1,091	69.3	1,204	79.6
6.1 to 10	382	61.3	433	75.7
≥ 10	335	60.3	385	74.6

Supplementary table 3. Maternal smoking during pregnancy according to baseline socioeconomic characteristics of the 1982 and 1993 cohorts.

Characteristics of the 1982 and 1993 cohorts.				
	Duration of maternal smoking			P-value
	Non-smokers N (%)	Smoked in part of pregnancy N (%)	Smoked in whole Pregnancy N (%)	
1982 Cohort				
Familiar income (tertile)				< 0.0001
1 st	682 (58.9)	90 (7.8)	385 (33.3)	
2 nd	837 (63.9)	98 (7.5)	374 (28.6)	
3 rd	880 (71.6)	93 (7.6)	255 (20.8)	
Maternal schooling (years)				< 0.0001
0 to 4	1,734 (62.4)	214 (7.7)	829 (29.9)	
5 to 8	273 (67.6)	33 (8.2)	98 (24.2)	
≥ 9	391 (76.5)	34 (6.7)	86 (16.8)	
Partner smoking at 4 years				0.562
No	771 (65.0)	82 (6.9)	334 (28.1)	
Yes	1,099 (65.0)	134 (7.9)	461 (27.2)	
1993 Cohort				
Familiar income (tertile)				< 0.0001
1 st	978 (62.7)	67 (4.3)	514 (33.0)	
2 nd	727 (66.4)	49 (4.5)	319 (29.1)	
3 rd	813 (74.9)	49 (4.5)	224 (20.6)	
Maternal schooling (years)				< 0.0001
0 to 4	576 (57.1)	52 (5.1)	381 (37.8)	
5 to 8	1,185 (66.4)	86 (4.8)	513 (28.8)	
≥ 9	802 (79.2)	31 (3.1)	179 (17.7)	
Partner smoking in pregnancy				< 0.0001
No	1,318 (77.9)	100 (5.9)	274 (16.2)	
Yes	1,396 (58.0)	226 (9.4)	785 (32.6)	

Artigo 2 - Maternal smoking during pregnancy and offspring body mass index and overweight: A systematic review and meta-analysis

Revisão - Submetido à revista *Cadernos de Saúde Pública* (Fator de impacto: 1,0660).

Maternal smoking during pregnancy and offspring body mass index and overweight: A systematic review and meta-analysis

Maternal smoking in pregnancy and offspring BMI and overweight

Elma Izze da Silva Magalhães¹

Bruno Andrade de Sousa²

Natália Peixoto Lima¹

Bernardo Lessa Horta¹

¹Postgraduate Programme in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil.

²Faculty of Medicine, Federal University of Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil.

Correspondence to:

Elma Izze da Silva Magalhães. Postgraduate Programme in Epidemiology, Rua Marechal Deodoro, 1160, 3º piso, Centro, Pelotas, RS, Brazil. Cep: 96020-220 - Caixa Postal 464. Telephone number: +55 53 98159-5411. E-mail address: elmaizzenutri@gmail.com.

Concentration area: Epidemiology

Keywords: Tobacco Smoking, Pregnancy, Overweight, Body Mass Index, Meta-Analysis.

ABSTRACT

The present study aimed to conduct a systematic review and meta-analysis to evaluate the evidence on the association of maternal smoking during pregnancy with offspring body composition in childhood, adolescence and adulthood. MEDLINE, Web of Science and LILACS databases were searched. Reference lists were also screened. We included original studies, conducted in humans, that assessed the association of maternal smoking during pregnancy with offspring body mass index and overweight in childhood, adolescence and adulthood, published through May 1st, 2018. A meta-analysis was used to estimate pooled effect sizes. The systematic review included 64 studies, of which 37 evaluated the association of maternal smoking during pregnancy with overweight, 13 with body mass index, and 14 evaluated both outcomes. Of these 64 studies, 95 measures of effect were extracted and included in the meta-analysis. We verified that the quality of evidence across studies regarding maternal smoking in pregnancy and overweight and body mass index of offspring to be moderate and low, respectively. Most studies (44 studies) was classified as moderate risk bias. Heterogeneity among studies included was high and, in the random-effects pooled analysis, maternal smoking during pregnancy increased the odds of offspring overweight (OR: 1.43; 95%CI: 1.35 to 1.52) and mean difference of body mass index (β : 0.31; 95%CI: 0.23 to 0.39). In conclusion, offspring of mothers who smoked during pregnancy have higher odds of overweight and mean difference of body mass index, and these associations persisted into adulthood.

FUNDING

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

CONFLICT OF INTERESTS

None declared.

ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge the contributions of those authors who provided assistance with further information or necessary data for this systematic review and meta-analysis.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

EISM designed the study, performed the statistical analysis, interpretation of the results and drafted the manuscript. BAS, NPL and BLH designed the study, helped the data analysis, and in the drafting of the paper. All authors revised and approved the final version of the manuscript. Each author contributed important intellectual content during manuscript drafting or revision and accepts accountability for the overall work by ensuring that questions pertaining to the accuracy or integrity of any portion of the work are appropriately investigated and resolved.

INTRODUCTION

The epidemic of overweight and obesity is a public health problem, worldwide ¹. Among the early life factors associated with overweight, it has been suggested that maternal smoking during pregnancy may increase offspring body mass index and the risk of overweight ². However, it has been emphasized that some demographic, socioeconomics and lifestyle factors may contribute to the observed association between maternal smoking and offspring overweight. Mothers who smoke during pregnancy tend to weight more, to have lower socioeconomic status and achieved schooling, which are also associated with a higher risk of offspring overweight ². In addition, offspring of smokers tend to be less physically active and have poor diet quality, which in turn could be mediators in the association of maternal smoking during pregnancy with offspring overweight ³.

Moreover, it has also been reported that maternal smoking during pregnancy is positively associated with body mass index in childhood ⁴⁻⁷, and some studies have reported that the impact of maternal smoking on offspring body composition would last until adulthood ^{8,9}.

Two previously published systematic reviews and meta-analyses ^{3, 10} have reported that maternal smoking is associated with offspring overweight and obesity in childhood. In the more recent paper was evaluated data published through to 1 January 2015 ³, and in the meta analyses conducted for Oken, Levitan and Gillman ³ and Rayfield and Plugge ¹⁰ was included 14 and 39 studies, respectively. Nevertheless, these reviews have not evaluated whether the consequences of exposure to maternal smoking persists into adolescence and adulthood, as well as its association with mean body mass index.

Therefore, in order to update the previously published meta-analysis and evaluate consequences of maternal smoking in the pregnancy on body composition in adolescence and adulthood, we carried out the present meta-analysis.

METHODS

Protocol and registration

This systematic review and meta-analysis was reported in accordance with PRISMA guidelines ¹¹. The protocol for systematic review and meta-analysis was registered in PROSPERO (registration number: CRD42018080334).

Data source and search strategy

MEDLINE, Web of Science and LILACS databases were searched for studies that evaluated the association of maternal tobacco smoking during pregnancy with offspring body mass index and overweight. Databases were search from inception to May 1, 2018. There was no language restriction. In the literature search, each of the terms for exposure were combined with each of the outcomes terms described below.

- MEDLINE:

((cigarette smoke pregnancy OR cigarette smoking pregnancy OR intrauterine tobacco smoke exposure OR maternal smoking during pregnancy OR maternal smoking pregnancy OR nicotine pregnancy OR nicotine pregnant OR prenatal smoke OR prenatal smoking OR prenatal smoke exposure OR prenatal smoking exposure OR prenatal tobacco OR prenatal tobacco exposure OR prenatal tobacco smoke OR smoke pregnancy OR smoke pregnant OR smoking pregnancy OR smoking pregnant OR smoke pregnancy effect OR smoking pregnant effects OR smoking pregnancy offspring OR tobacco pregnancy OR tobacco pregnant OR tobacco smoke pregnancy OR tobacco smoking pregnancy)) AND (adiposity OR adiposity risk OR body adiposity OR body mass index OR body mass index obesity OR bmi OR bmi obesity OR obese overweight OR obesity OR obesity body mass index OR obesity bmi OR obesity overweight OR obesity risk OR overweight OR overweight obesity OR overweight obese) [All Fields];

- Web of Science:

TS=((((((((((((((((((((((((((((cigarette smoke pregnancy) OR cigarette smoking pregnancy) OR intrauterine tobacco smoke exposure) OR maternal smoking during pregnancy) OR maternal smoking pregnancy) OR nicotine pregnancy) OR nicotine pregnant) OR prenatal smoke) OR prenatal smoking) OR prenatal smoke exposure) OR prenatal smoking exposure) OR prenatal tobacco) OR prenatal tobacco exposure) OR prenatal tobacco smoke) OR smoke pregnancy) OR smoke pregnant) OR smoking pregnancy) OR smoking pregnant) OR smoke pregnancy effect) OR smoking pregnant effects) OR smoking pregnancy offspring) OR tobacco pregnancy) OR tobacco pregnant) OR tobacco smoke pregnancy) OR tobacco smoking pregnancy)) AND TS=((((((((((((((((((((((((adiposity) OR adiposity risk) OR body adiposity) OR

body mass index) OR body mass index obesity) OR bmi) OR bmi obesity) OR obese overweight) OR obesity) OR obesity body mass index) OR obesity bmi) OR obesity overweight) OR obesity risk) OR overweight) OR overweight obesity) OR overweight obese)) *Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years;*

- LILACS

(((((CIGARRETTE-SMOKING) or "NICOTINE") or "SMOKE") or "SMOKE-EXPOSURE") or "SMOKE/TOBACCO") or "SMOKING") or "SMOKING/NICOTINE" and
 ((("PREGNANCY") or "PREGNANT") or "PREGNANT WOMEN") or "PRENATAL" and (((((("ADIPOSITY") or "BODY MASS INDEX") or "OBESE") or "OBESE/OVERWEIGHT") or "OBESITY") or "OBESITY-OVERWEIGHT") or "OVERWEIGHT") or "OVERWEIGHT-OBESE") or "OVERWEIGHT-OBESITY" [Words].

Two independent literature searches, using the same search strategy, were carried out. The searches were compared, and any disagreement was solved by a third reviewer.

Eligibility criteria

We included original studies, conducted in humans, that assessed the association of maternal tobacco smoking during pregnancy with offspring body mass index and overweight in childhood (from the age of two years), adolescence and adulthood.

Review articles, editorials, comments, studies conducted with animals, that evaluated the intrauterine exposure to smoking of other drugs such as marijuana, or that assessed the exposure to second-hand smoke on pregnancy, or that evaluated children under two years of age were excluded from the review. Furthermore, we excluded those studies that reported only crude estimates, as well as, those that did not report the confidence interval or the standard error of the association between maternal smoking and offspring anthropometry, or did not provided data that allowed the calculation of these parameters. For these studies that did not provide sufficient data for inclusion in the review, we tried to contact the authors and requested the information needed for inclusion.

Selection of studies

Two reviewers, independently, carried out the selection of the studies. After excluding the duplicates, titles and abstracts were perused to exclude those studies that were obviously irrelevant for the review. The full texts of the remaining studies were retrieved and those studies that were eligible for this review were identified. In addition to the electronic search, reference lists of the selected articles were examined to identify manuscripts that had not been captured by the database search. Disagreements were solved by a third reviewer.

Extraction of data

Using a standardized protocol, two reviewers independently extracted the data from the included studies, and the forms were compared. Of each study, besides to data on exposure and outcome, we extracted the following information: publication year, country of data collection, study design, type of population studied (only one gender or both genders), sample size, maternal smoking recall time, source of information on maternal smoking, losses to follow-up, age at outcome assessment, anthropometric measures (e.g. techniques and methods of measurement, type of equipment), definition of overweight, control for confounding (adjust for variables socioeconomics, demographic and maternal anthropometry), control for potential mediators (birth conditions, breastfeeding/complementary feeding and lifestyle variables).

For those studies reporting more than two categories of maternal smoking during pregnancy (e.g., non-smoker / light smoker/ heavy smoker), the effect measure reporting the comparison of the most extreme categories was included in the meta-analysis. For those studies that evaluated overweight and obesity separately, we extracted the effect measure for obesity. In the case of studies reporting effect measures at various ages, the outcome at the later age was considered. When the study results were stratified by gender and ethnicity, the measures of effect of each of these strata was considered in the meta-analysis. For those studies that presented estimates adjusted for different settings of confounding variables, we considered the measure of effect adjusted for the greatest number of variables and that did not adjusted for potential mediators.

Assessment of quality of the evidence across studies

The GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) methodology was used to assess the quality of the body of retrieved evidence ¹².

Assessment of risk of bias

Likelihood of risk of bias of individual studies was evaluated through Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Exposures (ROBINS-E) tool, developed by Morgan and colleagues^{13, 14}.

Statistical analysis

We used Stata 14.0 for the analyses (StataCorp, College Station, Texas, USA), and analysed separately those studies that reported the mean difference in body mass index and those that reported the odds ratio for overweight/obesity. Because the studies were carried out in different settings, using different designs and evaluated the subjects at different ages, a common effect size could not be assumed and the estimates were pooled using the random effects models¹⁵. Meta-regression was used to assess the contribution of co-variables (sample size, study design, age at outcome assessment, adjustment for confounders) to the heterogeneity among the studies, and we estimated the percentage of the heterogeneity that was explained by the co-variables. If the inclusion of a co-variable increased the heterogeneity, the estimate on the change in the measure of heterogeneity was truncated to zero. Funnel plot and Egger test were used to investigate the possibility of publication bias¹⁶.

Departures from original review protocol

In the original review protocol, risk of bias would be evaluated by adapted Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale. However, the use of scores to assess the quality of studies in meta-analysis has been criticized because most of the scores evaluate possible sources of bias as well as aspects linked quality of reporting, that are not directly linked to susceptibility to bias^{17, 18}. Thus, we assessed the risk of bias using an instrument that is not based on scores, the ROBINS-E.

RESULTS

In the literature search, 6,818 records were identified and, after duplicates were excluded, 4,364 titles and abstracts were perused. Of these, 98 texts were selected for full-text reading and 63 manuscripts were included in our review. Additionally, we included one of four papers identified in the search of reference lists and studies citing the manuscripts

identified in the electronic search. Therefore, 64 studies were included in the meta-analysis, 37 evaluated the association of maternal smoking during pregnancy with overweight/obesity¹⁹⁻⁵⁵, whereas 13 evaluated the association with body mass index^{4-7, 56-64}, and 14 evaluated both outcomes^{8, 9, 65-76}. Because some studies reported more than one effect measure, 95 effect measures were extracted and included in the meta-analysis. Figure 1 shows the study selection flow chart.

Table 1 presents the main characteristics of the included studies. Thirteen studies had been published in the last five years, 52 were carried out in high income countries, 43 were cohort studies, and 57 evaluated the outcomes at childhood and adolescence. Regarding the assessment of maternal smoking, 24 studies gathered the information on tobacco smoking during the pregnancy, and three studies used biochemical markers to verify intrauterine exposure to tobacco. In addition, considering the relevance of further discussing the likelihood of residual confounding, Supplementary Table 1 provide information on the variables included by each study in the multivariable model.

We verified that the quality of evidence across studies regarding maternal smoking in pregnancy and overweight and body mass index of offspring to be moderate and low, respectively. Details of assessment of quality are presented in Supplementary Table 2.

With respect assessment of risk of bias, in classification for overall bias, no study presented a risk of serious or critical bias. Most studies (44 studies) was classified as moderate risk bias. Assessment of risk bias detailed is presented in Supplementary Table 3.

Figure 2 shows that most of the studies that evaluated the association of maternal smoking with overweight/obesity, reported a higher odds among offspring of smoking mothers. In the pooled analysis, maternal smoking during pregnancy increased the odds of offspring overweight/obesity [random-effects pooled OR: 1.43 (95%CI: 1.35 to 1.52)] and heterogeneity was high (I^2 : 73.9%). For body mass index, the heterogeneity was also high (I^2 : 88.9%) and the pooled mean difference in body mass index, using random-effects model, was 0.31 kg/m² (95%CI: 0.23 to 0.39) in the comparison between offspring of smoking and non-smoking mothers (Figure 3).

Table 2 shows the results stratified according to study characteristics. The odds ratio for overweight/obesity was not modified by the age at evaluation, whereas for body mass index, in spite of the small number of studies that evaluated adolescents and adults, we observed that the difference increased, and age at assessment explained 51.8% of the heterogeneity among the studies. For overweight/obesity, study design explained 12.8% of the

heterogeneity and the pooled odds ratio was higher among cross-sectional and case-control studies. Independent of the outcome, a larger sample size was associated with a small magnitude of the association, but even among those studies that evaluated >1500 subjects an association with overweight [pooled odds ratio: 1.37 (95%CI: 1.29; 1.43)] and body mass index [pooled mean difference: 0.28 (95%CI: 0.18; 0.38)] was observed. Studies that used serum/urinary cotinine to verify the exposure to maternal smoking in pregnancy showed higher pooled odds ratio for overweight and the source of information on maternal smoking explained 11.2% of the heterogeneity. For body mass index, studies that used serum cotinine to assess maternal smoking or relied on the information from medical records observed a higher mean difference. Concerning control for confounding, those studies that adjusted for demographic and socioeconomic variables reported a lower pooled odds ratio of overweight, whereas for body mass index the pooled mean difference was higher among studies that controlled for socioeconomic status. On the other hand, studies that adjusted for demographic and socioeconomic variables reported a pooled odds ratio that was slightly lower than those that did not adjust for both confounders, whereas the studies that adjusted for both variables and at least one of the potential mediators reported the lowest pooled odds ratio of overweight, and this methodological aspect explained 33.6% of heterogeneity.

Multivariable meta-regression including the study level variables that had non-zero proportions of heterogeneity explained, showed that these variables explained 57.5% and 75.7% of heterogeneity for the overweight and BMI outcomes, respectively.

The funnel plots suggest a small study effect (Supplementary Figure 1 and 2), but the Egger tests were not statistically significant (overweight: $P=0.284$; body mass index: $p=0.596$).

DISCUSSION

In the present systematic review and meta-analysis, we observed that maternal smoking in pregnancy was associated with a higher odds of offspring overweight/obesity. Body mass index was also higher among those subjects whose mothers smoked during pregnancy. Previous meta-analyses have also shown that maternal smoking in pregnancy increases the risk of offspring overweight. Oken, Levitan and Gillman³ observed that children whose mothers smoked during pregnancy presented 50% higher risk of overweight (pooled

adjusted OR: 1.50; 95%CI: 1.36 to 1.65). Rayfield and Plugge ¹⁰ reported a pooled adjusted OR of 1.37 (95%CI: 1.28 to 1.46) and 1.55 (95%CI: 1.40 to 1.73) for childhood overweight and childhood obesity, respectively, among offspring of smoking mothers.

Some plausible mechanisms have been proposed to explain these associations. Studies with humans and animals have appointed that, when crossing the placenta, nicotine acts as a suppressant of appetite and body weight and the postnatal cessation of exposure to nicotine would result in hyperphagia and weight gain in the offspring ^{77, 78}. Exposure to nicotine in pregnancy may also increase body adiposity through modifications in endocrine control of body weight homeostasis ⁷⁹. In addition, maternal smoking during pregnancy is causally related with fetal growth restriction and low birth weight.⁸⁰ In animals, it has been observed that exposure to nicotine in utero reduce the responsiveness to adrenergic stimuli and promote rapid weight gain ⁸¹. Analogously, prenatal exposure to nicotine in humans may decrease responsiveness to adrenergic stimuli via epinephrine and norepinephrine, which modulate the mobilization of lipids from adipose tissue ⁸².

Moreover, offspring of smoking mothers tend to have less healthy lifestyle habits, such as poorer diet, physical inactivity ³, and smoking ⁸³. It has been reported that cigarette smoking is associated with increased abdominal fat accumulation ^{84, 85}. Nicotine could lead to fat accumulation through increased level of stress hormones like cortisol, which are related to fat depots ⁸⁶. Therefore, offspring lifestyle could be a mediator in the association between maternal smoking and offspring overweight.

Because we excluded those studies that reported crude associations, we reduced the likelihood that confounding biased the pooled estimates. But the possibility of unmeasured confounding cannot be completely ruled out because important confounders may not have been included in the regression models. Furthermore, if a confounder was poorly measured or defined in a form that was not perfectly correct, residual confounding will occur. Although the association between maternal smoking and offspring overweight/BMI is fairly consistent across studies, some authors have indicated that unmeasured confounding, as familial factors, for example, may contribute to this association. Iliadou et al. ⁷⁰ evaluated 124,203 singleton males born between 1983 and 1988 in the Sweden to investigate whether familial factors confound the association between maternal smoking during pregnancy and overweight in the offspring at about 18 years of age, and reported an association between maternal smoking during the first trimester of pregnancy and overweight. However, the magnitude of the

association was lower in within-family analyses, suggesting a partial confounding by familial factors.

Heterogeneity among studies included in this meta-analysis was high, and part of this heterogeneity derived from differences among the studies regarding sample size and other methodological characteristics.

Regarding sample size, the odds ratio and the mean difference were lower among those studies with a large sample size, but even among these studies, the associations were still statistically significant. Suggesting, therefore, that publication bias may be overestimating the magnitude of the associations, but not causing. In the analysis for risk of overweight, the pooled odds ratio using the random effect model is 1.43 and when conducting a sensitivity analysis using the Trim and Fill method, the pooled estimate slightly changed 1.39 (95% confidence interval: 1.33 to 1.45) (Data not shown). Suggesting that the publication bias had a small impact on the pooled estimate, similar to that indicated by the analysis stratifying by sample size.

Concerning the variables used to adjust for confounding, we observed that the pooled odds ratio was lower among those studies that adjusted the estimates for demographic, socioeconomic variables, and potential mediators. Considering that, among the 44 studies that adjusted for both socioeconomic and demographic variables, 35 also adjusted for mediators (Supplementary Table 1), this attenuation, in part, is due to the simultaneous adjustment for socioeconomic and demographic variables and mediators.

Regarding the age, the mean BMI difference was higher in the studies with adults, whereas for overweight the association was not modified by age. This finding may be related to the fact that as the age increases the mean BMI also increases, thus, differences of the same relative magnitude lead to larger absolute values.

An intriguing finding was that those studies that adjusted for demographic and socioeconomic variables showed a lower pooled odds ratio of overweight, whereas for body mass index the pooled mean difference was higher among studies that adjusted for socioeconomic variables. We were not able to present a coherent and plausible explanation for this.

For those variables that did not explain the heterogeneity among the studies, in its turn, it is also possible that residual confounding may have had an important role in the non significant results.

One limitation of this study is that the dose-response and of cessation effect of maternal smoking on gestation on overweight/BMI of offspring could not be assessed, since most studies did not present estimates of effect measures stratified by smoking intensity and duration. Thus, new studies and/or meta-analysis evaluating the dose-response effect and cessation of maternal smoking during gestation in overweight/BMI of the offspring would be interesting to investigate in more detail the impact of exposure to tobacco on utero in adiposity later in life.

In conclusion, besides the high heterogeneity among studies, the present systematic review and meta-analysis suggests, as in previous meta-analysis, that offspring of mothers who smoked during pregnancy showed higher odds of overweight and body mass index, and these associations persisted into adulthood. Taking into account that rates of prevalence of prenatal maternal smoking among the studies included in present meta-analysis are considerable (Reaching up to 51.4% - Data not shown), we reinforce the relevance of reducing maternal smoking during pregnancy. Smoking and obesity are among major risk factors for noncommunicable diseases and, their combined effects at young ages may also contribute to increase early morbidity and mortality ⁸⁷. Thus, by stimulating pregnant women to stop smoking (and/or by decreasing smoking prevalence rates in the population as a whole), we would also reduce the burden of childhood obesity at the population level.

REFERENCES

1. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011;378:804–14.
2. Behl M, Rao D, Aagaard K, et al. Evaluation of the association between maternal smoking, childhood obesity, and metabolic disorders: a national toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect* 2013;121:170–9.
3. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2008;32:201–10.

4. Beyerlein A, Rückinger S, Toschke AM, et al. Is low birth weight in the causal pathway of the association between maternal smoking in pregnancy and higher BMI in the offspring?. *Eur J Epidemiol* 2011; 26:413–20.
5. Florath I, Kohler M, Weck MN, et al. Association of pre-and post-natal parental smoking with offspring body mass index: an 8-year follow-up of a birth cohort. *Pediatr Obes* 2014;9:121–34.
6. Riedel C, Fenske N, Müller MJ, et al. Differences in BMI z-scores between offspring of smoking and nonsmoking mothers: a longitudinal study of German children from birth through 14 years of age. *Environ Health Perspect* 2014;122:761.
7. Grzeskowiak LE, Hodyl NA, Stark MJ, et al. Association of early and late maternal smoking during pregnancy with offspring body mass index at 4 to 5 years of age. *J Dev Orig Health Dis* 2015;6:485–92.
8. Power C, Atherton K, Thomas C. Maternal smoking in pregnancy, adult adiposity and other risk factors for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2010;211:643–8.
9. Mamun AA, O'Callaghan MJ, Williams GM, et al. Maternal smoking during pregnancy predicts adult offspring cardiovascular risk factors—evidence from a community-based large birth cohort study. *PloS One* 2012;7:e41106.
10. Rayfield S, Plugge E. Systematic review and meta-analysis of the association between maternal smoking in pregnancy and childhood overweight and obesity. *J Epidemiol Community Health* 2017;71:162–73.
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
12. Ryan R, Hill S. How to GRADE the quality of the evidence. Cochrane Consumers and Communication Group, available at <http://cccrgrg.cochrane.org/author-resources>. Version 3.0 December 2016.

13. The ROBINS-E tool (Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Exposures).
Available in: <https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/centres/cresyda/barr/riskofbias/robins-e/>. Accessed on: May 13, 2019.
14. Morgan RL, Thayer KA, Santesso N, et al. A risk of bias instrument for non-randomized studies of exposures: A users' guide to its application in the context of GRADE. *Environ Int* 2019; 122:168-84.
15. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, et al. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods* 2010;1:97-111.
16. Egger M, Smith GD, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629–40.
17. Jüni P, Witschi A, Bloch R, et al. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *Jama* 1999; 282:1054–60.
18. Brouwers MC, Johnston ME, Charette ML, et al. Evaluating the role of quality assessment of primary studies in systematic reviews of cancer practice guidelines. *BMC Med Res Methodol* 2005; 5:1–9.
19. Toschke A, Koletzko B, Slikker W, et al. Childhood obesity is associated with maternal smoking in pregnancy. *Eur J Pediatr* 2002;161:445–48.
20. Von Kries R, Toschke AM, Koletzko B, et al. (2002). Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. *Am J Epidemiol* 2002;156:954–61.
21. Bergmann KE, Bergmann RL, Von Kries R, et al. Early determinants of childhood overweight and adiposity in a birth cohort study: role of breast-feeding. *Int J Obes* 2003;27:162.

22. Toschke AM, Montgomery SM, Pfeiffer U, et al. Early intrauterine exposure to tobacco-inhaled products and obesity. *Am J Epidemiol* 2003;158:1068–74.
23. Widerøe M, Vik T, Jacobsen G, et al. Does maternal smoking during pregnancy cause childhood overweight? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003;17:171–9.
24. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ* 2005;330:1357.
25. Dubois L, Girard M. Early determinants of overweight at 4.5 years in a population-based longitudinal study. *Int J Obes* 2006;30:610–17.
26. Macías Gelabert, A., Hernández Triana, M., Ariosa Abreu, J., et al. Crecimiento prenatal y crecimiento posnatal asociados a obesidad en escolares. *Rev Cuba Investig Biomed* 2007;26:1–16.
27. Mizutani T, Suzuki K, Kondo N, et al. Association of maternal lifestyles including smoking during pregnancy with childhood obesity. *Obesity* 2007;15:3133–39.
28. Salsberry PJ, Reagan PB. Taking the long view: the prenatal environment and early adolescent overweight. *Res Nurs Health* 2007;30:297–307.
29. Tomé FS, Cardoso VC, Barbieri MA, et al. Are birth weight and maternal smoking during pregnancy associated with malnutrition and excess weight among school age children?. *Braz J Med Biol Res* 2007;40:1221–30.
30. Moschonis G, Grammatikaki E, Manios Y. Perinatal predictors of overweight at infancy and preschool childhood: the GENESIS study. *Int J Obes* 2008;32:39–47.
31. Sharma AJ, Cogswell ME, Li R. Dose-response associations between maternal smoking during pregnancy and subsequent childhood obesity: effect modification by maternal race/ethnicity in a low-income US cohort. *Am J Epidemiol* 2008; 168:995–1007.

32. Von Kries R, Bolte G, Baghi L, et al. Parental smoking and childhood obesity—is maternal smoking in pregnancy the critical exposure? *Int J Epidemiol* 2008;37:210–6.
33. Hawkins SS, Cole TJ, Law C. An ecological systems approach to examining risk factors for early childhood overweight: findings from the UK Millennium Cohort Study. *J Epidemiol Community Health* 2009;63:147–55.
34. Koshy G, Delpisheh A, Brabin BJ. Dose response association of pregnancy cigarette smoke exposure, childhood stature, overweight and obesity. *Eur J Public Health* 2010;21:286–91.
35. Kuhle S, Allen AC, Veugelers PJ. Prevention potential of risk factors for childhood overweight. *Can J Public Health* 2010;101:365–8.
36. Mangrio E, Lindstrom M, Rosvall M. Early life factors and being overweight at 4 years of age among children in Malmo, Sweden. *BMC Public Health* 2010;10:764.
37. Pirkola J, Pouta A, Bloigu A et al. Risks of overweight and abdominal obesity at age 16 years associated with prenatal exposures to maternal prepregnancy overweight and gestational diabetes mellitus. *Diabetes care* 2010;33:1115–21.
38. Seach KA, Dharmage SC, Lowe AJ, et al. Delayed introduction of solid feeding reduces child overweight and obesity at 10 years. *Int J Obes* 2010;34:1475–9.
39. Gorog K, Pattenden S, Antova T, et al. Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity: results from the CESAR Study. *Matern Child Health J* 2011;15:985–92.
40. Raum E, Kupper-Nybelen J, Lamerz A, et al. Tobacco smoke exposure before, during, and after pregnancy and risk of overweight at age 6. *Obesity* 2011;19:2411–7.

41. Chen YC, Chen PC, Hsieh WS, et al. Environmental factors associated with overweight and obesity in taiwanese children. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26:561–71.
42. Cupul-Uicab LA, Skjaerven R, Haug K, et al. In utero exposure to maternal tobacco smoke and subsequent obesity, hypertension, and gestational diabetes among women in the MoBa cohort. *Environ Health Perspect* 2012;120:355.
43. Gopinath B, Baur LA, Burlutsky G, et al. Socio-economic, familial and perinatal factors associated with obesity in Sydney schoolchildren. *J Paediatr Child Health* 2012; 48:44–51.
44. Janjua NZ, Mahmood B, Islam MA, et al. Maternal and early childhood risk factors for overweight and obesity among low-income predominantly black children at age five years: a prospective cohort study. *J Obes* 2012;1–9.
45. Messiah SE, Arheart KL, Lipshultz SE, et al. Perinatal factors associated with cardiovascular disease risk among preschool-age children in the United States: an analysis of 1999–2008 NHANES data. *Int J Pediatr* 2012;1–9.
46. Plachta-Danielzik S, Kehden B, Landsberg B. Attributable risks for childhood overweight: evidence for limited effectiveness of prevention. *Pediatrics* 2012;130:e865–71.
47. Risvas G, Papaioannou I, Panagiotakos D, et al. Perinatal and family factors associated with preadolescence overweight/obesity in Greece: the GRECO Study. *J Epidemiol Glob Health* 2012;2:145–53.
48. Bingham DD, Varela-Silva MI, Ferrão MM, et al. Socio-demographic and behavioral risk factors associated with the high prevalence of overweight and obesity in portuguese children. *Am J Hum Biol* 2013;25:733–42.

49. Harris HR, Willett WC, Michels KB. Parental smoking during pregnancy and risk of overweight and obesity in the daughter. *Int J Obes* 2013;37:1356–63.
50. Mattsson K, Källén K, Longnecker MP, et al. Maternal smoking during pregnancy and daughters' risk of gestational diabetes and obesity. *Diabetologia* 2013;56:1689–95.
51. Shi Y, De GM, Morrison H. Perinatal and early childhood factors for overweight and obesity in young Canadian children. *Can J Public Health* 2013;104:e69–74.
52. Wang L, Mamudu HM, Wu T. The impact of maternal prenatal smoking on the development of childhood overweight in school-aged children. *Pediatr Obes* 2013;8:178–88.
53. Huang, DY, Lanza HI, Anglin MD. Trajectory of adolescent obesity: exploring the impact of prenatal to childhood experiences. *J Child Fam Stud* 2014;23:1090–101.
54. Moller SE, Ajslev TA, Andersen CS, et al. Risk of childhood overweight after exposure to tobacco smoking in prenatal and early postnatal life. *PLoS One* 2014;9:e109184.
55. Mourtakos SP, Tambalis KD, Panagiotakos DB, et al. Maternal lifestyle characteristics during pregnancy, and the risk of obesity in the offspring: a study of 5,125 children. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:66.
56. Leary SD, Smith GD, Rogers IS, et al. Smoking during pregnancy and offspring fat and lean mass in childhood. *Obesity* 2006;14:2284–93.
57. Goldani MZ, Haeffner LSB, Agranonik M, et al. Do early life factors influence body mass index in adolescents?. *Braz J Med Biol Res* 2007;40:1231–36.
58. Hesketh K, Hesketh K, Carlin J, et al. Predictors of body mass index change in Australian primary school children. *Int J Pediatr Obes* 2009;4:45–53.

59. Matijasevich, A., Brion, M. J., Menezes, A. M., et al. Maternal smoking during pregnancy and offspring growth in childhood: 1993 and 2004 Pelotas cohort studies. *Arch Dis Child* 2011;96:519–25.
60. Ehrental DB, Maiden K, Rao A, et al. Independent relation of maternal prenatal factors to early childhood obesity in the offspring. *Obstet Gynecol* 2013;121:115–21.
61. Dior UP, Lawrence GM, Sitlani C, et al. Parental smoking during pregnancy and offspring cardio-metabolic risk factors at ages 17 and 32. *Atherosclerosis* 2014;235:430–7.
62. Fairley L, Santorelli G, Lawlor DA, et al. The relationship between early life modifiable risk factors for childhood obesity, ethnicity and body mass index at age 3 years: findings from the Born in Bradford birth cohort study. *BMC Obesity* 2015;2:9.
63. Thurber KA, Dobbins T, Kirk M, et al. Early life predictors of increased body mass index among Indigenous Australian children. *PloS One* 2015;10:e0130039.
64. Li L, Peters H, Gama A, et al. Maternal smoking in pregnancy association with childhood adiposity and blood pressure. *Pediatr Obes* 2016;11:202–9.
65. Oken E, Huh SY, Taveras EM, et al. Associations of maternal prenatal smoking with child adiposity and blood pressure. *Obes Res* 2005;13:2021–8.
66. Chen A, Pennell ML, Klebanoff MA, et al. Maternal smoking during pregnancy in relation to child overweight: follow-up to age 8 years. *Int J Epidemiol* 2006;35:121–30.
67. Koupil I, Toivanen P. Social and early-life determinants of overweight and obesity in 18-year-old Swedish men. *Int J Obes* 2008;32:73–81.

68. Fasting MH, Oien T, Storro O, et al. Maternal smoking cessation in early pregnancy and offspring weight status at four years of age. A prospective birth cohort study. *Early Hum Dev* 2009;85:19–24.
69. Braun JM, Daniels JL, Poole C, et al. Prenatal environmental tobacco smoke exposure and early childhood body mass index. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010;24:524–34.
70. Iliadou AN, Koupil I, Villamor E, et al. Familial factors confound the association between maternal smoking during pregnancy and young adult offspring overweight. *Int J Epidemiol* 2010;39:1193–202.
71. Pei Z, Flexeder C, Fuertes E, et al. Early life risk factors of being overweight at 10 years of age: results of the German birth cohorts GINIplus and LISAplus. *Eur J Clin Nutr* 2013;67:855–62.
72. Yang SM, Decker A, Kramer MS. Exposure to parental smoking and child growth and development: a cohort study. *BMC Pediatr* 2013;13:104.
73. Durmuş B, Heppe DHM, Taal HR, et al. Parental smoking during pregnancy and total and abdominal fat distribution in school-age children: the Generation R Study. *Int J Obes* 2014;38:966–72.
74. Suzuki K, Sato M, Zheng W, et al. Effect of maternal smoking cessation before and during early pregnancy on fetal and childhood growth. *J Epidemiol* 2014;24:60–6.
75. Timmermans SH, Mommers M, Gubbels JS, et al. Maternal smoking during pregnancy and childhood overweight and fat distribution: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatr Obes* 2014;9:e14–25.
76. Robinson O, Martínez D, Aurrekoetxea JJ, et al. The association between passive and active tobacco smoke exposure and child weight status among Spanish children. *Obesity* 2016;24:1767–77.

77. Li MD, Parker SL, Kane JK. Regulation of feeding-associated peptides and receptors by nicotine. *Mol Neurobiol* 2000;22:143–65.
78. Jo YH, Talmage DA, Role LW. Nicotinic receptor-mediated effects on appetite and food intake. *J Neurobiol* 2002;53:618–32.
79. Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. *Toxicol Sci* 2010;116:364–74.
80. Surgeon General Report. The health consequences of smoking – 50 years of progress: a report of the surgeon general. In: US Department of Health and Human Services; 2014.
81. Levin ED. Fetal nicotinic overload, blunted sympathetic responsivity, and obesity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:481–84.
82. Schiffelers SLH, Saris WHM, Boomsma F, et al. β 1-and β 2-Adrenoceptor-Mediated Thermogenesis and Lipid Utilization in Obese and Lean Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2191–99.
83. Gilman SE, Rende R, Boergers J, et al. Parental smoking and adolescent smoking initiation: an intergenerational perspective on tobacco control. *Pediatrics* 2009;123:e274–81.
84. Barrett-Connor E, Khaw KT. Cigarette smoking and increased central adiposity. *Ann Intern Med* 1989;111:783–7.
85. Canoy D, Wareham N, Luben R, et al. Cigarette smoking and fat distribution in 21,828 British men and women: a population-based study. *Obes Res* 2005;13:1466–75.

86. Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, et al. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976;295:573–7.
87. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014: Attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility. Geneva: World Health Organization; 2014.

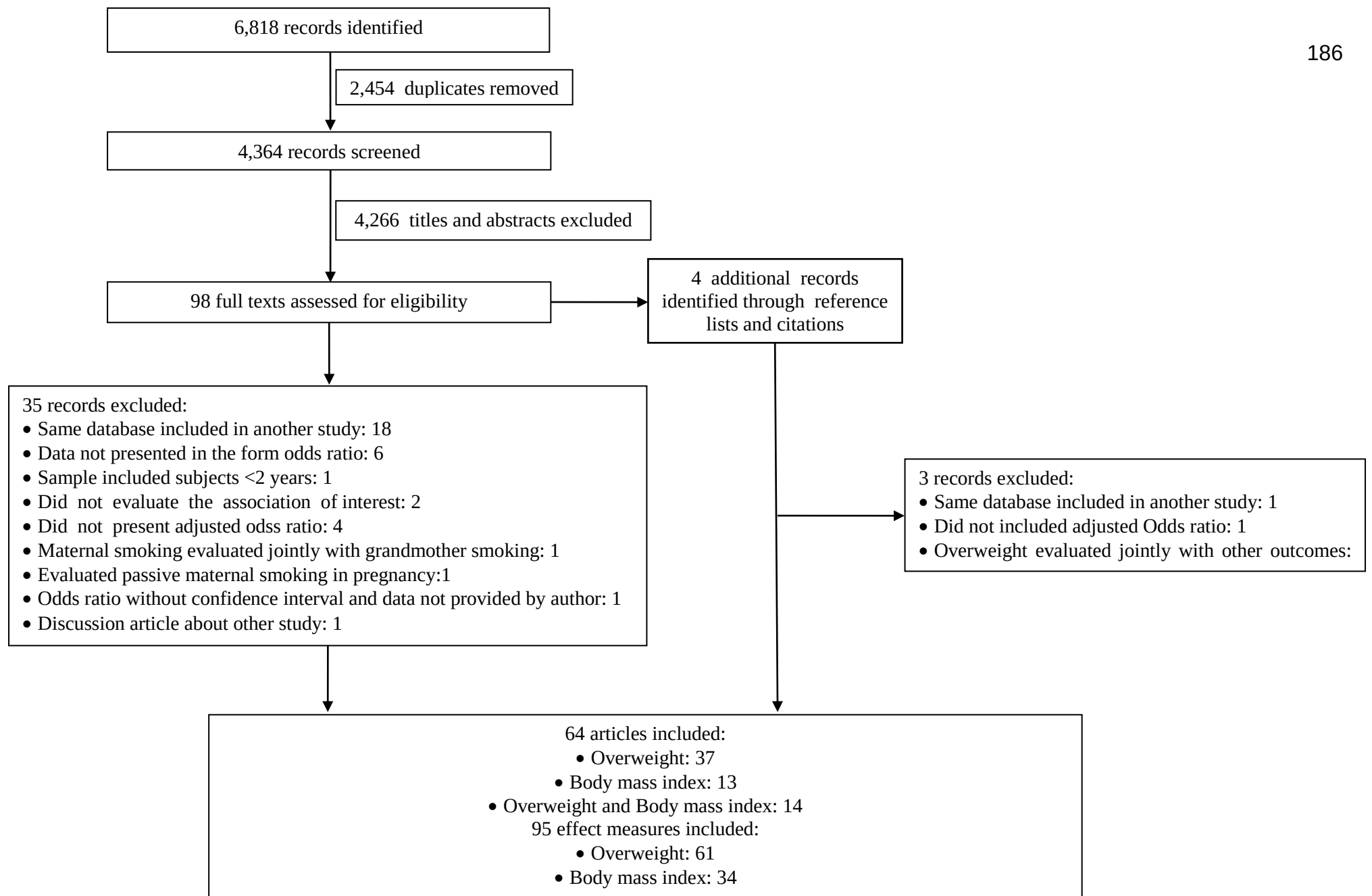


Figure 1. Flow diagram of studies evaluating maternal smoking during pregnancy and overweight/body mass index offspring.

Table 1. Summary of studies included in systematic review and meta-analyses.

Fisrt author, Year	Origin	Study design	Gender	Sample (N)	Age group (years)	Outcome
Toschke, 2002	Germany	Cross-sectional	All	8,765	< 10	Overweight and obesity
Von Kries, 2002	Germany	Cross-sectional	All	6,483	< 10	Overweight and obesity
Bergmann, 2003	Germany	Cohort	All	918	< 10	Overweight and obesity
Toschke, 2003	Germany	Cross-sectional	All	4,974	< 10	Overweight and obesity
Widerøe, 2003	Norway and Sweden	Cohort	All	482	< 10	Overweight or obesity
Oken, 2005	United States	Cohort	All	746	< 10	Overweight or obesity and BMI (Z score)
Reilly, 2005	United Kingdom	Cohort	All	7,758	< 10	Obesity
Chen, 2006	United States	Cohort	All	- Male: 6,298; - Female: 6,362;	< 10	Overweight or obesity and BMI (kg/m ²)
Dubois, 2006	Canada	Cohort	All	1,450	< 10	Overweight or obesity
Leary, 2006	England	Cohort	All	5,689	< 10	BMI (SD units)
Gelabert, 2007	Cuba	Case control	All	172	< 10	Obesity
Goldani, 2007	Brazil	Cohort	Male	1,189	10 to 19	BMI (kg/m ²)
Mizutani, 2007	Japan	Cohort	All	1,417	< 10	Overweight and obesity
Salsberry, 2007	United States	Cohort	All	3,368	10 to 19	Overweight or obesity
Tomé, 2007	Brazil	Cohort	All	2,797	< 10	Overweight or obesity
Koupil, 2008	Sweden	Cohort	Male	1,103	10 to 19	Overweight or obesity and BMI (kg/m ²)
Moschonis, 2008	Greece	Cohort	All	1,667	< 10	Overweight or risk of overweight
Sharma, 2008	United States	Cohort	All	- NHW: 82,361; - NHB: 31,704; - H: 34,378; - AIAN: 2,228; - API: 4,740	< 10	Obesity
Von Kries, 2008	Germany	Cross-sectional	All	5,899	< 10	Overweight and obesity
Fasting, 2009	Norway	Cohort	All	711	< 10	Overweight or obesity and BMI (kg/m ²)
Hawkins, 2009	United Kingdom	Cohort	All	13,188	< 10	Overweight or obesity

Hesketh, 2009	Australia	Cohort	All	1,373	10 to 19	BMI (Z score)
Braun, 2010	United States	Cohort	All	356	< 10	Overweight or obesity and BMI (kg/m2)
Iliadou, 2010	Sweden	Cohort	Male	124,203	≥ 20	Overweight or obesity and BMI (kg/m2)
Koshy, 2010	United Kingdom	Cross-sectional	All	3,038	< 10	Overweight and obesity
Kuhle, 2010	Canada	Cross-sectional	All	3,426	10 to 19	Overweight or obesity
Mangrio, 2010	Sweden	Cross-sectional	All	9,009	< 10	Overweight and obesity
Pirkola, 2010	Finland	Cohort	All	4,168	10 to 19	Overweight or obesity
Power, 2010	United Kingdom	Cohort	All	8,815	≥ 20	Obesity and BMI (kg/m2)
Seach, 2010	Australia	Cohort	All	307	10 to 19	Overweight or obesity
Beyerlein, 2011	Germany	Cross-sectional	All	12,383	10 to 19	BMI (SD score)
Gorog, 2011	Bulgaria, Czech Republic, Hungary, Poland, Romania and Slovakia	Cross-sectional	All	8,926	10 to 19	Overweight and obesity
Matijasevich, 2011	Brazil	Cohort	All	- 1993 cohort: 1,450; - 2004 cohort: 3,799	< 10	BMI (Z score)
Raum, 2011	Germany	Cross-sectional	All	1,954	< 10	Overweight or obesity
Chen, 2012	Taiwan	Cross-sectional	All	7,930	10 to 19	Overweight and obesity
Cupul-Uicab, 2012	Norway	Cross-sectional	Female	74,023	≥ 20	Obesity
Gopinath, 2012	Australia	Cross-sectional	All	4,094	10 to 19	Overweight and/or obesity
Janjua, 2012	United States	Cohort	All	740	< 10	Overweight and obesity
Mamun, 2012	Australia	Cohort	All	2,038	≥ 20	Overweight, obesity and BMI (kg/m2)
Messiah, 2012	United States	Cross-sectional	All	- H: 1,416; - NHB: 1,090; - NHW: 1,138	< 10	Overweight and obesity
Plachta-Danielzik, 2012	Germany	Cross-sectional	All	34,240	< 10	Overweight or obesity
Risvas, 2012	Greece	Cross-sectional	All	2,093	10 to 19	Overweight or obesity

Bingham, 2013	Portugal	Cross-sectional	All	17,136	< 10	Overweight and/or obesity
Harris, 2013	United States	Cohort	Female	35,020	≥ 20	Overweight and obesity
Mattsson, 2013	Sweden	Cohort	Female	54,012	≥ 20	Obesity
Pei, 2013	Germany	Cohort	All	- Male: 1,588; - Female: 1533	10 to 19	Overweight or obesity and BMI (Z score)
Shi, 2013	Canada	Cross-sectional	All	968	< 10	Overweight and obesity
Wang, 2013	United States	Cohort	All	1,041	10 to 19	Overweight or obesity
Yang, 2013	Belarus	Cohort	All	13,889	< 10	Overweight or obesity and BMI (kg/m ²)
Durmuş, 2013	Netherlands	Cohort	All	5,243	< 10	Overweight, obesity and BMI (kg/m ²)
Ehrental, 2013	United States	Cohort	All	3,302	< 10	BMI (Z score)
Dior, 2014	Israel	Cohort	All	1,440	≥ 20	BMI (kg/m ²)
Florath, 2014	Germany	Cohort	All	609	< 10	BMI (kg/m ²)
Huang, 2014	United States	Cohort	All	5,156	10 to 19	Obesity
Møller, 2014	Denmark	Cohort	All	32,747	< 10	Overweight or obesity
Riedel, 2014	Germany	Cohort	All	- Male: 540; - Female: 509	10 to 19	BMI (Z score)
Suzuki, 2014	Japan	Cohort	All	- Male: 1,134; - Female: 1,096	< 10	Overweight or obesity and BMI (kg/m ²)
Timmermans, 2014	Netherlands	Cohort	All	1,730	< 10	Overweight or obesity and BMI (Z score)
Fairley, 2015	United Kingdom	Cohort	All	987	< 10	BMI (Z score)
Grzeskowiak, 2015	Australia	Cohort	All	7,658	< 10	BMI (Z score)
Mourtakos, 2015	Greece	Cross-sectional	All	5,125	< 10	Obesity
Thurber, 2015	Australia	Cohort	All	682	< 10	BMI (Z score)
Li, 2016	Portugal	Cross-sectional	All	- Male: 8,798; - Female: 8,488	< 10	BMI (kg/m ²)
Robinson, 2016	Spain	Cohort	All	- INMA subcohorts: 1,866; - Menorca subcohort: 427	- INMA subcohorts: < 10; - Menorca subcohort: 10 to 19	Overweight or obesity and BMI (Z score)

Abbreviations: NHW: Non-Hispanic White; NHB: Non-Hispanic Black; H: Hispanic; AIAN: American Indian or Alaska Native; API: Asian or Pacific Islander; INMA: Infancia y Medio Ambiente.

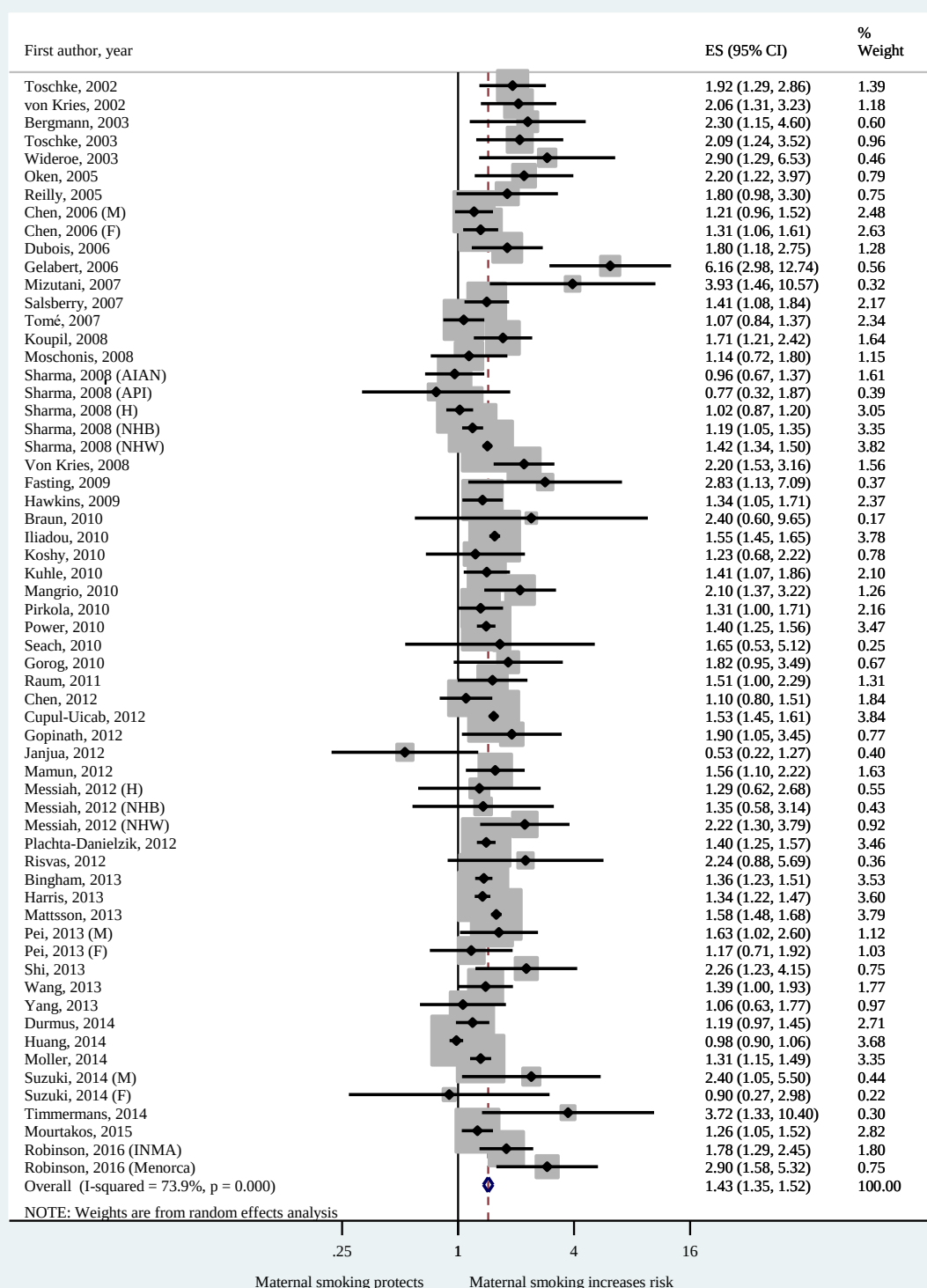


Figure 2. Random effects meta-analysis of odds ratio of overweight among offspring of mothers who smoked during pregnancy. Abbreviations: M: Male; F: Female; NHW: Non-Hispanic White; NHB: Non-Hispanic Black; H: Hispanic; AIAN: American Indian or Alaska Native; API: Asian or Pacific Islander; INMA: Infancia y Medio Ambiente.

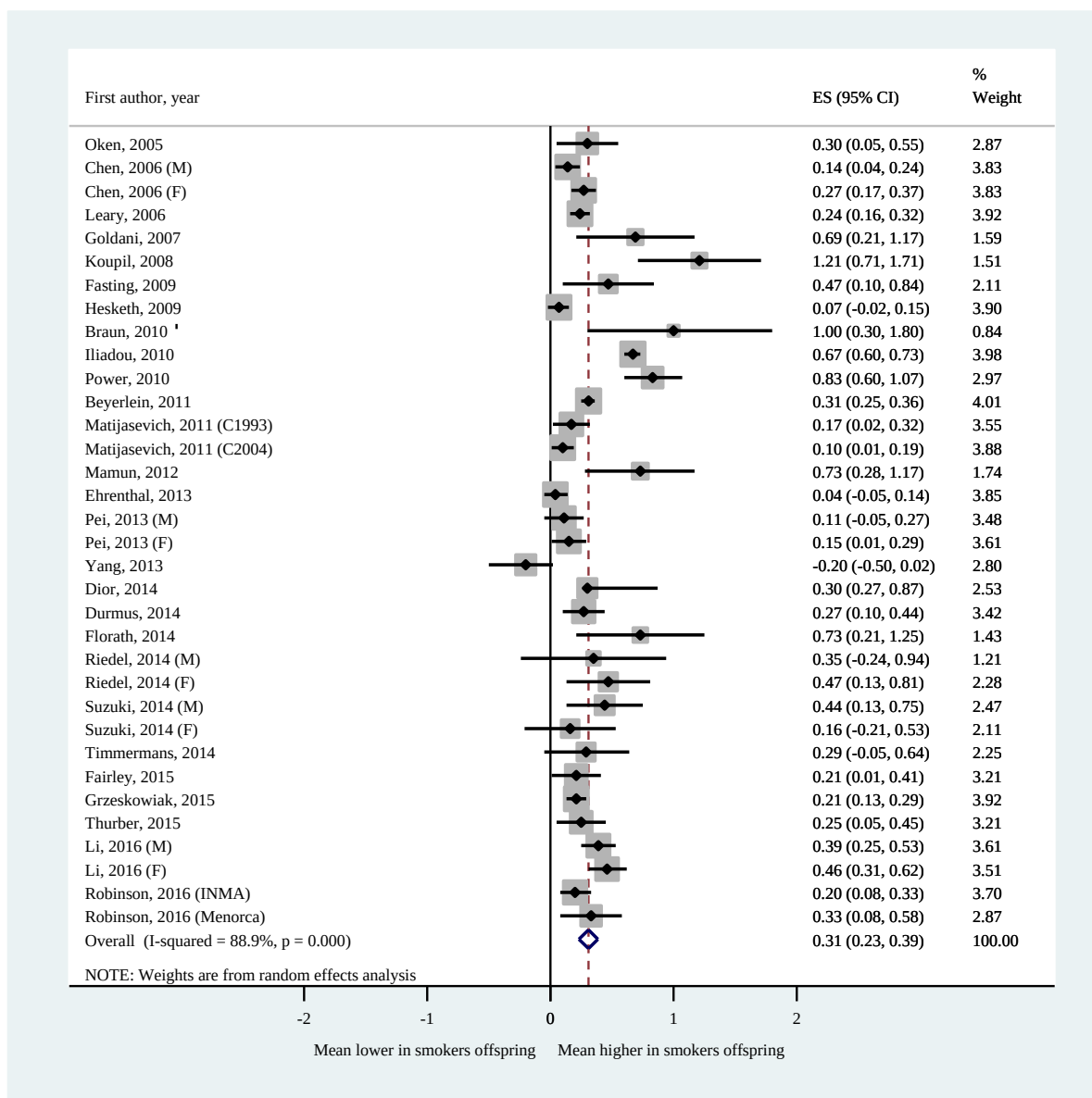


Figure 3. Random effects meta-analysis of mean body mass index difference among offspring of mothers who smoked during pregnancy. Abbreviations: M: Male; F: Female; C1993: 1993 cohort; C2004: 2004 cohort; INMA: Infancia y Medio Ambiente.

Table 2. Maternal smoking during pregnancy and risk of overweight/obesity and body mass index of offspring: random-effects meta-analysis by subgroup.

Subgroups	Overweight			Body mass index		
	N	Pooled OR (95%CI)	% heterogeneity explained	N	Pooled β (95%CI)	% heterogeneity explained
Age group			0.0			51.8
< 10 years	41	1.44 (1.33; 1.56)		21	0.23 (0.17; 0.29)	
10 to 19 years	14	1.43 (1.21; 1.70)		9	0.30 (0.16; 0.44)	
≥ 20 years	6	1.50 (1.42; 1.57)		4	0.64 (0.46; 0.83)	
Gender			0.0			0.0
Male	5	1.50 (1.31; 1.73)		5	0.25 (0.10; 0.40)	
Female	6	1.46 (1.36; 1.58)		5	0.30 (0.17; 0.42)	
All	50	1.45 (1.34; 1.56)		24	0.33 (0.23; 0.43)	
Setting			0.5			0.0
Low/Middle income country	9	1.35 (1.12; 1.64)		6	0.24 (0.06; 0.42)	
High income country	52	1.45 (1.36; 1.54)		28	0.32 (0.24; 0.41)	
Study design			12.8			0.0
Cohort	40	1.37 (1.27; 1.47)		31	0.30 (0.22; 0.39)	
Cross-sectional/Case-control	21	1.58 (1.43; 1.73)		3	0.36 (0.27; 0.45)	
Sample size			34.4			0.0
< 800 participants	8	2.33 (1.44; 3.77)		8	0.36 (0.25; 0.47)	
800 to 1500 participants	11	1.74 (1.48; 2.05)		8	0.32 (0.15; 0.49)	
> 1500 participants	42	1.37 (1.29; 1.43)		18	0.28 (0.18; 0.38)	
Assessment of maternal smoking			0.0			0.0
During pregnancy	28	1.40 (1.30; 1.50)		15	0.30 (0.17; 0.42)	
At maternity hospital	7	1.36 (1.16; 1.59)		12	0.34 (0.18; 0.50)	
In the first year of life	2	1.47 (1.12; 1.93)		3	0.33 (0.14; 0.52)	
Older than one year	24	1.53 (1.36; 1.72)		4	0.30 (0.14; 0.46)	
Source of maternal smoking information			11.2			0.0
Interview/Questionnaire	54	1.41 (1.33; 1.51)		26	0.26 (0.20; 0.33)	
Medical record	4	1.55 (1.46; 1.65)		4	0.48 (0.10; 0.86)	
Serum/urinary cotinine	3	2.00 (1.51; 2.64)		4	0.40 (0.14; 0.66)	
Adjustment for socioeconomic variables			0.4			0.0
No	12	1.61 (1.37; 1.89)		5	0.20 (0.07; 0.33)	
Yes	49	1.40 (1.32; 1.50)		29	0.32 (0.24; 0.41)	
Adjustment for demographic variables			23.2			0.0
No	6	2.12 (1.47; 3.06)		4	0.41 (0.07; 0.75)	
Yes	55	1.40 (1.32; 1.48)		30	0.30 (0.22; 0.38)	
Adjustment for maternal anthropometry			0.0			0.0
No	21	1.46 (1.37; 1.56)		5	0.22 (0.09; 0.36)	
Yes	40	1.44 (1.33; 1.56)		29	0.32 (0.23; 0.40)	
Adjustment for maternal comorbidities			0.0			0.0
No	57	1.44 (1.36; 1.54)		30	0.33 (0.24; 0.41)	
Yes	4	1.34 (1.22; 1.47)		4	0.19 (0.10; 0.32)	
Adjustment for birth conditions			11.9			21.7
No	24	1.51 (1.41; 1.61)		20	0.24 (0.14; 0.34)	
Yes	37	1.37 (1.26; 1.49)		14	0.43 (0.32; 0.54)	
Adjustment for breastfeeding/complementary feeding			4.2			0.0
No	31	1.46 (1.37; 1.56)		19	0.28 (0.16; 0.39)	
Yes	30	1.42 (1.29; 1.55)		15	0.34 (0.25; 0.43)	
Adjustment for lifestyle variables			0.0			0.0
No	42	1.44 (1.35; 1.53)		22	0.30 (0.20; 0.41)	
Yes	19	1.42 (1.24; 1.62)		12	0.33 (0.19; 0.45)	
Adjustment for socioeconomic and demographic variables			11.2			0.0
No	17	1.66 (1.44; 1.91)		9	0.29 (0.15; 0.44)	
Yes	44	1.38 (1.29; 1.47)		25	0.31 (0.22; 0.40)	
Adjustment for socioeconomic, demographic variables and mediators			33.6			0.0
No adjustment for socioeconomic and demographic variables	17	1.66 (1.44; 1.91)		9	0.29 (0.15; 0.44)	
Adjustment for socioeconomic and demographic variables without adjust for						

mediators	9	1.52 (1.44; 1.61)	8	0.33 (0.11; 0.54)
Adjustment for socioeconomic and demographic variables and mediators	35	1.33 (1.23; 1.44)	17	0.30 (0.23; 0.37)
Overall	61	1.43 (1.35; 1.52)	34	0.31 (0.23; 0.39)

N: Number of estimates; OR: Odds ratio; 95%CI: 95% confidence interval

Supplementary Table 1. Covariates included by each study in the multivariable model.

Fisrt author, Year	Covariates
Toschke, 2002	Parental education, maternal age, prematurity, birth weight and breastfeeding
Von Kries, 2002	Parental education, single parenthood, population density, parental obesity, birth weight, weight gain during the first year of life, watching television or playing video games, regular sports activities in a club, breastfeeding, time of introduction of complementary foods, caloric bottle to sleep in the first year of life, having main meals alone, having a warm meal for supper, eating snacks while watching television and present total caloric intake
Bergmann, 2003	Social status, mother's overweight and breastfeeding
Toschke, 2003	Educational level, parental obesity and breastfeeding
Widerøe, 2003	Maternal age, maternal skinfold thickness, maternal and paternal education, total energy intake in 17th week of pregnancy and percentage fat intake, percentage carbohydrate intake 33th week of pregnancy and breastfeeding
Oken, 2005	Maternal age, maternal prepregnancy body mass index, maternal education, maternal race/ethnicity, income, paternal body mass index, parity, gestational weight gain, fetal growth, gestation length, child sex, glucose tolerance, breastfeeding, early introduction of solid foods, and child behaviors at age 3 (television viewing, consumption of sugar-sweetened beverages and fast food)
Reilly, 2005	Child sex, maternal education, parental obesity, birth weight, breast feeding, introduction of solids, energy intake at age 3 years, time spent watching television per week, duration of night time sleep
Chen, 2006	Centre, race, socioeconomic status, maternal age at recruitment, prepregnancy body mass index, child live birth order, age at measurement and breastfeeding
Dubois, 2006	Gestational age at birth, birth weight and child sex
Leary, 2006	Sex and age of the child at the time of the dual X-ray absorptiometry scan, birth weight, gestation, breastfeeding, age at introduction of solids, maternal age, parity, maternal height, maternal BMI, maternal education, partner height, partner body mass index and social class
Gelabert, 2007	Body mass index at the end of pregnancy, weight gain in pregnancy, birth weight, supine length at birth, cephalic circumference, weight at 4 months, weight gain after 4 months and weight per year
Goldani, 2007	Gestational age, social class at birth and conscript schooling
Mizutani, 2007	Maternal age, maternal education, maternal sleep duration time, maternal breakfast, maternal body mass index and breastfeeding
Salsberry, 2007	Mother's weight, race, mother's education, per capita income, marital status, age of child in months, child sex, age of mother at birth, time trend, height and weight collection method, first born, birth weight and breastfeeding
Tomé, 2007	Newborn sex, number of pregnancies, mother's marital status, maternal schooling, preterm birth, birth weight and type of school
Koupil, 2008	Age, mother's age, parity and mother's education and pre-pregnancy body mass index

Moschonis, 2008	Gender, mothers' age at birth, educational level of the mother, gestational diabetes, alcohol consumption during the pregnancy, birth rank, size at birth, parental weight status and postnatal feeding patterns
Sharma, 2008	Child's age, sex, mother's age, maternal education, poverty index ratio, prepregnancy body mass index, weight gain during pregnancy, gestational age and breastfeeding
Von Kries, 2008	Maternal education, paternal education, maternal body mass index and paternal body mass index, child's birth weight, premature birth and breastfeeding
Fasting, 2009	Child sex, maternal education, maternal age, pre-eclampsia and birth weight
Hawkins, 2009	Child's ethnicity, lone motherhood status, parental overweight, maternal prepregnancy overweight, maternal hours worked per week, country, ward type, birthweight z-score, breastfeeding duration, introduction of solid foods, television viewing (hours daily) and access to a garden
Hesketh, 2009	Siblings, location of residence, maternal BMI, Frequency of take-away meals, food intake compared with peers and total screen time
Braun, 2010	Maternal age, maternal education, maternal race, marital status, maternal depression at baseline home visit, parity, income, maternal body mass index at 16 weeks gestation and breastfeeding duration
Iliadou, 2010	Maternal age, height, body mass index and pregnancy weight gain, maternal and paternal socioeconomic category and education, and offspring urban living
Koshy, 2010	Household socioeconomic status, sex of the child, alcohol use in pregnancy and low birth weight
Kuhle, 2010	Maternal pre-pregnancy weight, neighbourhood dwelling value, parity, weight-for-gestational age, physically active and television/computer/video
Mangrio, 2010	Year, sex, maternal educational level, parents' country of birth, crowded living, being firstborn, having taken part of parental educational program, economic stress, parental overweight and child's intake of sweetened beverages
Pirkola, 2010	Oral glucose tolerance test normal, gestational diabetes mellitus, paternal overweight, paternal smoking, offspring sex and birth size
Power, 2010	Maternal education, fathers social class and maternal body mass index, birth-weight, gestational age, breastfed, behaviour, cognitive ability, social class, education, physical activity and inactivity (television/computer use) and diet
Seach, 2010	Maternal education, type of residence, father's occupational status, Regular childcare attendance and body mass index at birth
Beyerlein, 2011	Maternal body mass index, maternal age at birth, migration background, low parental Socioeconomic status, exclusive formula-feeding and high television viewing time
Gorog, 2011	Persons per room, mother's education, father's education, mother's occupation, study area, birthweight, breastfeeding, consumption of fruit in winter, consumption of fruit in summer and sport activity
Matijasevich, 2011	Family income, marital status, maternal schooling, maternal age, maternal skin colour, parity, maternal height, maternal prepregnancy body mass index, pregnancy duration and paternal smoking
Raum, 2011	Parental education, parity, maternal body mass index, birth weight, breast feeding, watching

television, sports and fast food consumption

Chen, 2012	Sex, age, parental education, sibling number, birth weight, gestational age, exercise habit and vitamin use
Cupul-Uicab, 2012	Age, education, and personal smoking
Gopinath, 2012	Age, sex, ethnicity, parental education, parity, type of delivery, birth weight, admission to neonatal intensive care unit and passive smoking
Janjua, 2012	Sex, number of children at home, maternal prepregnancy body mass index and birth weight
Mamun, 2012	Age, sex, maternal age at first clinic visit, maternal education, maternal pre-pregnancy body mass index, birth weight, breastfeeding, maternal report of the child's consumption of fast food, salad, soft drinks, and red meat, maternal report of the child's amount of television watching and participation in sports and exercise
Messiah, 2012	Child's age and sex, the family's poverty/income ratio, the year of the survey and mother's age at the child's birth
Plachta-Danielzik, 2012	Age, gender, migration background, study, gestational age and pubertal stage
Risvas, 2012	Children's age, gender, mother's age at pregnancy, mother's body mass index before conception, mother's % BMI change, smoking habits at conception, Physical activity status and quality of diet
Bingham, 2013	Age and sex
Harris, 2013	Age of the nurse daughter, year of birth of the nurse, maternal age at time of daughter's birth, paternal age at time of daughter's birth, maternal level of education, paternal level of education, maternal weight gain during pregnancy, maternal prepregnancy body mass index, paternal body mass index, maternal history of diabetes, paternal history of diabetes, maternal occupation, paternal occupation, and home ownership of parents at the time of nurse daughter's birth
Mattsson, 2013	Age, parity, mode of delivery and own smoking during early pregnancy
Pei, 2013	Family income, parental education level, birth weight and overweight at 60-64 months
Shi, 2013	Age, sex, ethnicity, breastfeeding experience and physical activity
Wang, 2013	Sex, ethnicity, maternal age, maternal education, living status, poverty level, birth weight and breastfeeding status
Yang, 2013	Sex, age at outcome measures, maternal and paternal age, height, body mass index, education, and occupation, marital status of parents at birth, birth order, maternal drinking during pregnancy and paternal smoking at 6.5 years age
Durmuş, 2013	Maternal ethnicity, maternal education, maternal body mass index at enrollment, maternal age, parity, folic acid use, gestational weight gain, maternal alcohol consumption, child's age at visit, sex, breastfeeding and television watching
Ehrenthal, 2013	Child's sex and age, race or ethnicity, insurance type, marital status, maternal age at delivery, maternal height, gestational weight gain, gestational diabetes mellitus, gestational hypertension, parity, prepregnancy body mass index, diagnosis of diabetes mellitus and chronic hypertension
Dior, 2014	Gender, ethnicity, age of parents, socioeconomic status, parent's years of education, maternal pre-pregnancy body mass index, maternal health conditions, paternal smoking, offspring smoking status, physical activity at age 32, education at age 32 and genetic propensity score

Florath, 2014	Body mass index at birth, age at time of measurement, paternal body mass index at child's birth, paternal education, maternal pre-pregnancy body mass index, monthly weight gain from birth to age 1 year, exclusive breastfeeding, body height, television consumption, engaging in sport club and diet score at age 8 years
Huang, 2014	Gender, ethnicity, mother's weight just before pregnancy, mother drank alcohol during pregnancy, birth order of child, age of mother at birth of child, mother's education at child's birth, type of delivery, birth weight, breastfeeding, mother's averaged annual earnings during 10 years after child's birth, hours of TV viewing on a typical weekday, family rules, parental control and parental engagement
Møller, 2014	Child sex, parity, maternal gestational weight gain, maternal age, maternal pre-pregnancy body mass index, paternal smoking, socio occupational status and birth weight
Riedel, 2014	Maternal weight status, highest maternal education, paternal smoking, birth weight for gestational age, preterm delivery, breastfeeding and by the interaction term of age and study
Suzuki, 2014	Maternal body mass index before pregnancy, maternal age at pregnancy and body mass index of child at birth
Timmermans, 2014	Recruitment group, gender of child, maternal age at pregnancy, maternal body mass index before pregnancy, maternal, educational level and maternal alcohol use during pregnancy
Fairley, 2015	Ethnicity, infant sex, maternal age, maternal highest educational qualification, parity, birth weight, gestational age at delivery and mode of delivery
Grzeskowiak, 2015	Maternal age, socioeconomic status, race, parity and diabetes pre-existing and gestational and maternal body mass index
Mourtakos, 2015	Maternal age at pregnancy, gestational weight gain, exercise levels, alcohol consumption and smoking on obesity status, maternal weight status pre-pregnancy, birth weight and history of breastfeeding
Thurber, 2015	Age group, indigenous identification, maternal diabetes, weight gain during pregnancy and area-level socioeconomic status
Li, 2016	Age, maternal body mass index, maternal age, gestation, parity, maternal education, maternal employment, lone mother, birth weight, infant feeding and television time
Robinson, 2016	Sex, and maternal pre-pregnancy body mass index

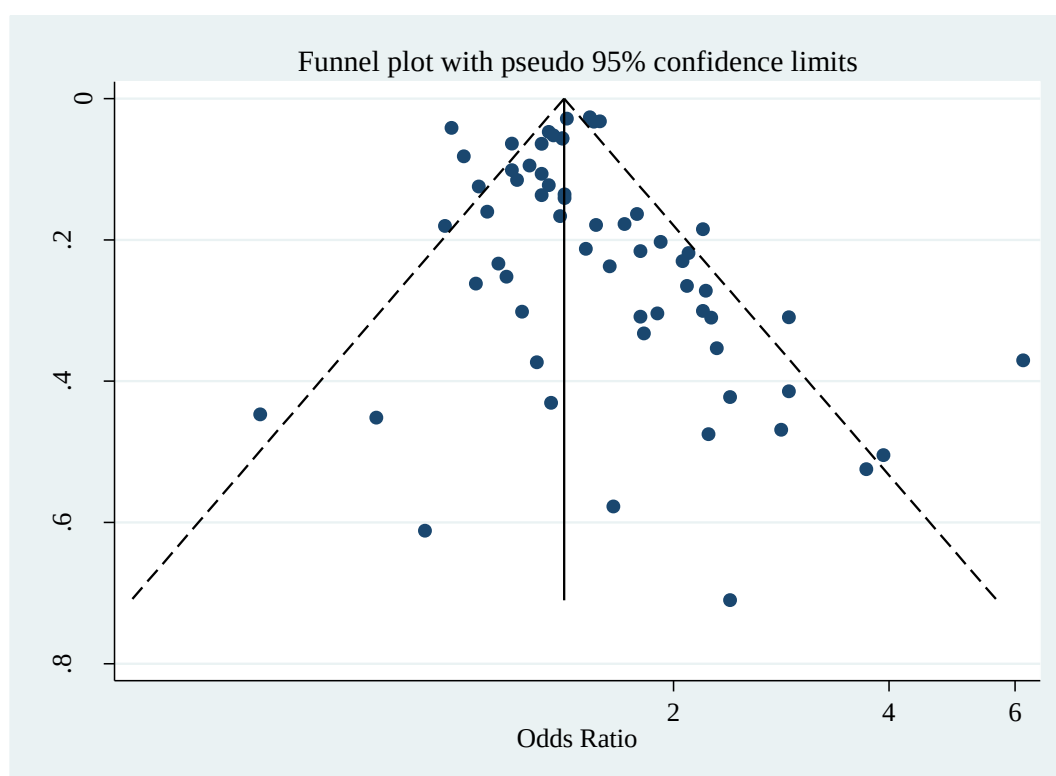
Supplementary Table 2. Assessment of the quality of the evidence across studies regarding maternal smoking during pregnancy and overweight/BMI of offspring

GRADE ^a criteria	Overweight			Body mass index		
	Rating	Reasons for judgment regarding quality assessment ^b	Quality of the evidence	Rating	Reasons for judgment regarding quality assessment ^b	Quality of the evidence
Study design	Non-RCT			Non-RCT		
Risk of bias	Not serious	Do not downgrade: Most information is from studies at low or unclear risk of bias Plausible bias unlikely to seriously alter the results.		Not serious	Do not downgrade: Most information is from studies at low or unclear risk of bias Plausible bias unlikely to seriously alter the results.	
Inconsistency	Not serious	Do not downgrade: Not at all (inconsistency does not seem to be an issue)		Not serious	Do not downgrade: Not at all (inconsistency does not seem to be an issue)	
Indirectness	Not serious	Do not downgrade: not at all (indirectness does not appear to be an issue)	⊕⊕⊕+ Moderate	Not serious	Do not downgrade: not at all (indirectness does not appear to be an issue)	⊕⊕++ Low
Imprecision	Not serious	Do not downgrade: not at all (imprecision does not appear to be an issue)		Not serious	Do not downgrade: not at all (imprecision does not appear to be an issue)	
Publication Bias	Undetected			Undetected		
Other ^c	Large effect	Upgrade 1 level: OR >2 (based on consistent evidence from at least 2 studies, with no plausible confounders)				

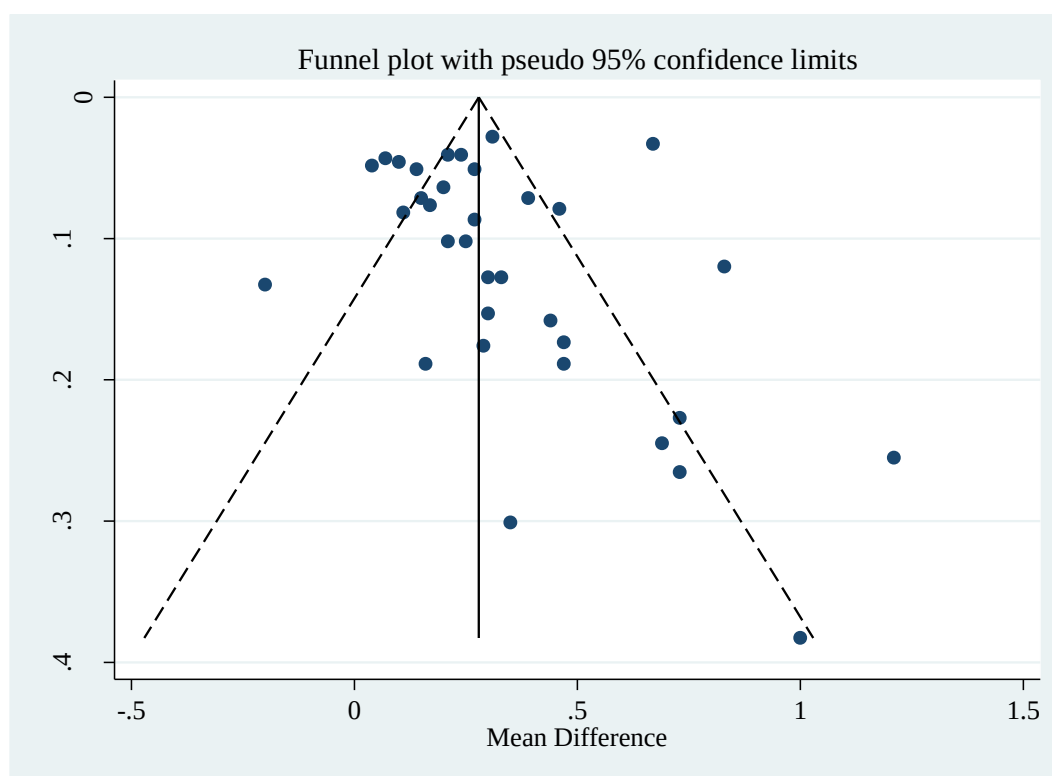
^a Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation; ^b Reasons for down- or upgrading; ^c Upgrading factors (Large effect, dose response, no plausible confounding).

Fisrt author, Year	Confounding	Selection of participants	Classification of exposure	Departures from intended exposures	Missing data	Measurement of outcomes	Selection of the reported result	Overall
Toschke, 2002	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate	Low
Von Kries, 2002	Low	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	Moderate	Moderate
Bergman, 2003	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate	Low
Toschke, 2003	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate	Low
Widerøe, 2003	Low	Low	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low
Oken, 2005	Low	Moderate	Low	Moderate	Moderate	Low	Low	Moderate
Reilly, 2005	Low	Moderate	Low	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Moderate
Chen, 2006	Low	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Low	Moderate
Dubois, 2006	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	Moderate
Leary, 2006	Low	Low	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low
Gelabert, 2007	Serious	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	Moderate
Goldani, 2007	Moderate	Moderate	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate
Mizutani, 2007	Low	Low	Low	Moderate	Low	Low	Moderate	Moderate
Salsberry, 2007	Low	Moderate	Moderate	Low	Low	Low	Low	Moderate
Tomé, 2007	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Koupil, 2008	Low	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	Low	Moderate
Moschonis, 2008	Low	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	Low
Sharma, 2008	Low	Moderate	Low	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate
Von Kries, 2008	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate	Low
Fasting, 2009	Low	Low	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low
Hawkins, 2009	Moderate	Low	Moderate	Low	Moderate	Low	Moderate	Moderate
Hesketh, 2009	Moderate	Low	Low	Low	Moderate	Low	Low	Moderate
Braun, 2010	Low	Low	Low	Low	Moderate	Low	Moderate	Moderate
Iliadou, 2010	Low	Moderate	Low	Moderate	Low	Moderate	Moderate	Moderate
Koshy, 2010	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate	Low
Kuhle, 2010	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate	Low
Mangrio, 2010	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate	Low
Pirkola, 2010	Low	Low	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low
Power, 2010	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate
Seach, 2010	Low	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Low	Moderate
Beyerlein, 2011	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Gorog, 2011	Low	Low	Low	Low	Moderate	Low	Moderate	Moderate
Matijasevich, 2011	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Raum, 2011	Low	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	Low
Chen, 2012	Low	Low	Moderate	Low	Low	Low	Moderate	Moderate
Cupul-Uicab, 2012	Low	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Low	Moderate
Gopinath, 2012	Low	Low	Moderate	Low	Low	Low	Moderate	Moderate
Janjua, 2012	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	Low	Moderate	Moderate
Mamun, 2012	Low	Low	Low	Moderate	Low	Low	Moderate	Moderate
Messiah, 2012	Low	Low	Moderate	Low	Low	Low	Moderate	Moderate
Plachta-Danielzik, 2012	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	Moderate
Risvas, 2012	Low	Low	Moderate	Low	Low	Low	Moderate	Moderate
Bingham, 2013	Moderate	Moderate	Moderate	Low	Low	Low	Moderate	Moderate
Harris, 2013	Low	Low	Moderate	Low	Low	Moderate	Moderate	Moderate
Mattsson, 2013	Low	Moderate	Low	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Moderate
Pei, 2013	Moderate	Moderate	Low	Low	Low	Low	Moderate	Moderate
Shi, 2013	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Low	Moderate	Moderate
Wang, 2013	Low	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Moderate
Yang, 2013	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Durmuş, 2013	Low	Moderate	Low	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Moderate
Ehrenthal, 2013	Low	Moderate	Low	Moderate	Low	Moderate	Low	Moderate
Dior, 2014	Low	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	Low
Florath, 2014	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Huang, 2014	Low	Low	Moderate	Low	Low	Moderate	Moderate	Moderate
Møller, 2014	Low	Moderate	Low	Moderate	Low	Moderate	Low	Moderate
Riedel, 2014	Low	Low	Low	Low	Moderate	Low	Moderate	Moderate
Suzuki, 2014	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	Low	Moderate	Moderate
Timmermans, 2014	Low	Moderate	Low	Moderate	Low	Moderate	Low	Moderate
Fairley, 2015	Low	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Low	Moderate
Grzeskowiak, 2015	Low	Moderate	Low	Moderate	Moderate	Low	Low	Moderate
Mourtakos, 2015	Low	Low	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	Moderate
Thurber, 2015	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Li, 2016	Low	Low	Moderate	Low	Low	Low	Moderate	Moderate
Robinson, 2016	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	Low	Moderate	Moderate



Supplementary Figure 1. Funnel plot from studies evaluating maternal smoking during pregnancy and offspring overweight/obesity.



Supplementary Figure 2. Funnel plot from studies evaluating maternal smoking during pregnancy and offspring body mass index.

Artigo 3 - Maternal smoking during pregnancy and birthweight on the third generation in the 1982 and 1993 birth cohorts, Pelotas - RS

Original - Será submetido à revista *Paediatric and Perinatal Epidemiology* (Fator de impacto: 3,131).

Maternal smoking during pregnancy and birthweight on the third generation in the 1982 and 1993 birth cohorts, Pelotas - RS

Elma Izze da Silva Magalhães¹

Natália Peixoto Lima¹

Ana Maria Baptista Menezes¹

Helen Gonçalves¹

Fernando C. Wehrmeister¹

Maria Cecília Formoso Assunção

Fernando C. Barros^{1, 2}

Bernardo Lessa Horta¹

¹ Postgraduate Programme in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil.

² Postgraduate Programme in Health and Behavior, Catholic University of Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil

Correspondence to:

Elma Izze da Silva Magalhães. Postgraduate Programme in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil. E-mail address: elmaizzenutri@gmail.com.

Social media quote

Study carried out in two birth cohorts investigated the association of maternal smoking in pregnancy with birthweight of the third generation. Grandmother's smoking was not associated with grandchild's birthweight. However, a cumulative effect (not significant) was observed when both grandmother and mother smoked in pregnancy.

Synopsis

- **Study question:** Does exposure to maternal smoking during pregnancy have negative consequences on birthweight of the third generation?
- **What's already known:** Most studies on the association of maternal tobacco smoking in pregnancy with offspring birthweight have been restricted to two generations and the negative association is well known;
- **What this study adds:** Besides to investigate whether grandmother's smoking during pregnancy reduces the grandchildren's birthweight, we examined whether this association varied according to maternal smoking during pregnancy, as well as the effect of duration and intensity of exposure to tobacco.

Abstract

Background: Studies investigating the association of the exposure to maternal smoking during pregnancy on birthweight of the third generation are scarce and their findings are still controversial.

Objective: To investigate whether grandmother's smoking during pregnancy reduces the grandchildren's birthweight and examined whether the association varied according to maternal smoking during pregnancy, as well as the effect of duration and intensity of smoking.

Methods: This study included data from three generation from two birth cohorts carried out in Pelotas, a southern Brazilian city: Women enrolled in the perinatal study in the 1982 and 1993 cohorts (G1); daughters (G2) of those G1 mothers who were followed to adulthood; and first children (G3) born from G2 women. Information on maternal smoking during pregnancy (exposure) was obtained from the women shortly after delivery and in the follow-up in adulthood, in G1 and G2 respectively. The mothers (G2) reported G3 birthweight (outcome) during the follow-up at adulthood. Multiple linear regression was used for obtain the estimates of effect measures adjusted for confounders.

Results: The study included 1,602 grandmothers (G1), mothers (G2) and grandchildren (G3). Prevalence of maternal (G1) smoking during pregnancy was 42.8% and mean G3 birthweight was 3,119g (SD: 609). Grandmother's smoking in the pregnancy was not associated with G3 birthweight. However, offspring of both G1 and G2 smokers had lower mean birthweight than those whose mother and grandmother did not smoke (Crude β : -111.97; 95%CI: -209.93, -14.02). But, after adjusting for confounders, the association was attenuated, and the association did not remain significant.

Conclusions: We observed a crude association of G1 and G2 smoking with birthweight in the third generation. It seems that grandmother smoking in pregnancy may have an effect on grandchild's birthweight only when the mother also smoked in the pregnancy.

Keywords

Smoking; Pregnancy; Birth Weight; Intergenerational Relation.

Word count

1,903

Background

Most studies on the association of maternal tobacco smoking in pregnancy with offspring birthweight have been restricted to two generations and this association is well known. A systematic review and meta-analysis carried out by Kramer¹ observed that newborns of mothers who smoked during pregnancy weighed in mean 149.4 grams less than those whose mothers did not smoke during pregnancy, and the estimated deficit for each cigarette smoked per day was 11.1 g.

Few studies investigated whether exposure to tobacco smoking during pregnancy has negative consequences that last across generations, such as birthweight in the third generation. Hyppönen, Smith and Power² reported that birthweight was lower among newborns whose grandmother smoked during pregnancy, but this association vanished after adjusting for maternal smoking. Suggesting, therefore, that smoking in the second generation (maternal smoking) would be a mediator in the long-term consequences of exposure to tobacco smoking during pregnancy. Misra, Astone and Lynch³ observed that prenatal exposure to smoking had a weak association with offspring birthweight if only the mother smoked during pregnancy, but a stronger negative association was observed if the grandmother and the mother smoked during pregnancy. On the other hand, Rillamas-Sun, Harlo and Randolph Jr⁴ observed that birthweight in the third generation was higher for newborns whose mother and grandmothers smoked during pregnancy, this association was observed only for those newborns whose grandmother was born between 1929 and 1945, and no association was observed for those whose grandmothers was born earlier than 1929. Because the formal test of statistical interaction was not statistically significant, it is possible that such effect modification was due to random variation.

The scarce and controversial findings of the studies on the consequences of exposure to maternal smoking during pregnancy on birthweight in the third generation, reinforce the relevance of carrying out new studies on this subject. Besides controlling for confounding, new studies should assess whether maternal smoking in the second generation modifies this association. Furthermore, the effect of duration and intensity of exposure to smoking during pregnancy should also be evaluated.

In the present study, we investigated whether grandmother smoking during pregnancy reduces the birthweight of grandchildren and examined whether the association varied according to maternal smoking during pregnancy, as well as the effect of duration and intensity of exposure to tobacco.

Methods

Cohort selection

In 1982 and 1993, all maternity hospitals located in Pelotas were visited daily, and the births identified. Those liveborns whose families lived in the urban area of the city were examined and their mothers interviewed soon after delivery. These subjects have been followed-up for several times through the life cycle, and further details on the study methodology have been published elsewhere.^{5, 6}

In summary, in 1982, 5,914 liveborns whose family lived in the urban area of the city were examined and their mothers interviewed. These subjects have been followed-up for several times through the life cycle. From June 2012 to February 2013, all cohort members were searched and 3,701 subjects were interviewed at age 30 years, which added to the number of participants known to have died (n=325) made up a follow-up rate of 68.1% of the original cohort.

In 1993, the maternity hospitals were also visited daily and all births identified, and those liveborns whose family lived in the urban area of the city were examined and their mothers interviewed (N=5,249). These subjects have also been followed-up at different ages. At 23 years of age, the cohort tried to locate all study participants and 3,810 subjects were interviewed, which represented a follow-up rate of 76.3%, after adding up the 193 deaths identified among the cohort members.

In the present study, we included data from three generations, women enrolled in the perinatal study of the 1982 and 1993 cohorts (G1); daughters (G2) who were followed at the ages of 30 and 22 years in the 1982 and 1993 cohort, respectively; and first children (G3) born from G2 women.

Among the 5,521 mothers (G1) and liveborns female (G2) from the 1982 and 1993 cohort, we excluded 3,749 nulliparous women (G2) and 170 with missing information on G3 birthweight and/or smoking during pregnancy. Therefore, 1,602 grandmothers (G1), mothers (G2) and grandchildren (G3) from 1982 and 1993 cohort were included in the present study (Figure 1).

Exposure

In both cohorts, information on maternal (G1) smoking during pregnancy, duration and numbers of cigarettes smoked per day were obtained from the mothers shortly after delivery, in the perinatal study. Those mothers who reported any tobacco use during pregnancy were considered as smokers, and they were asked whether they had smoked during the whole pregnancy and how many cigarettes on average they smoked daily.

Information on maternal (G2) smoking during pregnancy of G3 was collected retrospectively in the 30 and 22 years visits of the 1982 and 1993 cohorts, respectively. In the 1993 cohort, in the 22 years visit, women were asked about smoking during the pregnancy of G3. On the other hand, for the 1982 cohort, subjects were not asked about smoking status during the pregnancy of G3 and information on G2 smoking during pregnancy was estimated from information on maternal (G2) age at birth of G3, age at which started smoking and the age at which stopped smoking for those who stopped smoking. Thus, we considered as smokers, those women (G2) whose age at which they had the first child was higher than the age at which they started smoking and lower than the age at which they stopped smoking; and as non-smokers those who never smoked or whose age at which they had the first child was lower than the age at which they started smoking, or that had stopped smoking at the age of the birth of the first child.

To investigate the association of maternal smoking across two generations with birthweight, we used the information on maternal smoking in the pregnancy of G2 and G3. Information on these variables were combined into a single variable with four categories: 1) G1 and G2 non-smokers; 2) G1 smoker and G2 non-smoker; 3) G1 non-smoker and G2 smoker; and 4) G1 and G2 smokers.

Outcome

Information on G3 birthweight in grams was reported by the mothers (G2) during the follow-up visit at 30 and 22 years, in the 1982 and 1993 cohorts, respectively.

Statistical Analysis

Data analyses was carried out using Stata, version 14.0 (StataCorp, College Station, TX). Linear regression analysis was used to evaluate the association between maternal smoking during pregnancy and birthweight of G3, estimates were adjusted for confounders.

Confounders

The following variables were considered as possible confounders: maternal age at birth of G2, maternal schooling at birth of G2 (years of schooling successfully completed), family income at birth of G2 (total income in the month before the interview), maternal skin color (self-reported), parity (number of previous deliveries), prepregnancy nutritional status and maternal height at birth of G2. Information about maternal age at birth of G2, maternal schooling at birth of G2, family income at birth of G2, maternal skin color and parity were reported by the mothers (G1) in the perinatal study. Maternal height was measured by the research team in the interview immediately after delivery. Prepregnancy nutritional status was evaluated from information on maternal height at birth of G2 and prepregnancy maternal weight, obtained from the antenatal care records or by maternal recall.

Ethics approval

The study was approved by the Ethical Review Board of the Faculty of Medicine of the Federal University of Pelotas, and written informed consent was obtained from participating subjects.

Results

As described in the methods section, we analyzed data from 1,602 grandmothers (G1), mothers (G2) and grandchildren (G3) from 1982 and 1993 cohort. In the present study, prevalence of maternal (G1) smoking during pregnancy was 42.8% and mean G3 birthweight was 3,119 g (Standard deviation: 609).

Table 1 describes the characteristics of the studied population. In the G3, 50.9% were female and the prevalence of low birthweight was 13.8%. Regarding G2, 55.0% were older than 20 years of age at the birth of G3 and 24.2% smoked during G3 pregnancy. With respect to G1, 74.5% of women were white, 45.6% had from 4 to 8 years of schooling and 33.6% were primiparous.

Table 2 shows that G1 smoking in the pregnancy was not associated with G3 birthweight. Moreover, we also did not observe an association with duration and intensity of G1 smoking during pregnancy. However, when evaluating the smoking behavior across two generations, we observed a cumulative effect of smoking in pregnancy on birthweight of the third generation. In the crude analysis, offspring of both G1 and G2 smokers had, on mean, a birthweight 112 g lower than those whose mother and grandmother did not smoke. But, after adjusting for confounding factors, the magnitude of the association decreased, and the 95% confidence interval included the reference.

Comment

In the present study grandmother's smoking during pregnancy was not associated with grandchildren's birthweight. On the other hand, initially, we observed that cumulative exposure to maternal smoking during pregnancy across generations have a negative impact on birthweight. However, after adjusting for confounders the magnitude of the association decreased and the confidence interval included the reference. Therefore, we cannot exclude that such association was due to random variation. This finding underscore the importance of controlling for confounding, when assessing the consequences of exposure to smoking. Maternal tobacco smoking during pregnancy is strongly associated with socioeconomic status.⁷ On the other hand, by stratifying the analysis according to smoking status in two generations, the sample size of the categories decreased, decreasing statistical power. Therefore, we cannot exclude that the negative result was due to limited statistical power.

Our study has some methodological limitations. Information on maternal smoking in the pregnancy and G3 birthweight were reported by the mothers. Self-reporting tends to underestimate women's own smoking behavior during pregnancy.⁸ On the other hand, it has been reported that mothers can reliably report their children's birthweights.^{9, 10} In addition, the maximum recall period of birthweight was 17 years, and it has been shown that maternal reports of birthweight is unbiased even after 30 years after delivery.^{11, 12}

Concerning the study strengths, data on confounding variables were collected prospectively, reducing the likelihood of residual confounding. Information on maternal smoking during pregnancy was collected soon after delivery, with a short recall time. In addition, previous studies have only evaluated the association of any smoking during pregnancy with birthweight of the third generation. We, additionally, evaluated the effect of duration and intensity of exposure to smoking during pregnancy.

Studies on the association of maternal smoking in the pregnancy with third generation birthweight have showed controversial results. Hyppönen, Smith and Power², as in our study, did not observe an association between grandmother smoking during pregnancy and grandchildren's birthweight. On the other hand, Misra, Astone and Lynch³ reported a lower

mean birthweight among grandchildren whose grandmother and the mother smoked during pregnancy.

Conclusions

We observed a crude association of G1 and G2 smoking with birthweight in the third generation. Taking together, the finding of the studies on this subject, it seems that grandmother smoking in the pregnancy may have an effect on birthweight of the grandchild only when the mother also smoked in the pregnancy.

Because women whose mother smoked are more likely of smoking¹³ women who were exposed to tobacco smoking during pregnancy should be further advised to refrain of smoking during pregnancy. Finally, the issue statistical power of our analysis reinforces the relevance of carrying out collaborative analysis.

.

Acknowledgements

We acknowledge the contributions of 1982 and 1993 Pelotas Cohorts participants, others researchers and staff.

Funding

This article is based on data from the study "Pelotas Birth Cohort, 1982 and 1993" conducted by the Postgraduate Program in Epidemiology at Federal University of Pelotas with the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO). From 2004 to 2016, the Wellcome Trust (086974/Z/08/Z) supported the Pelotas birth cohort study. The International Development Research Center, World Health Organization, Overseas Development Administration, European Union, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), the Brazilian National Research Council (CNPq), and the Brazilian Ministry of Health supported previous phases of the study.

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

References

1. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization* 1987; 65:663-737.
2. Hyppönen E, Smith GD, & Power C. Effects of grandmothers' smoking in pregnancy on birth weight: intergenerational cohort study. *BMJ* 2003; 327:898-901.
3. Misra DP, Astone N, Lynch CD. Maternal smoking and birth weight: interaction with parity and mother's own in utero exposure to smoking. *Epidemiology* 2005; 16:288-293.
4. Rillamas-Sun E, Harlow SD, Randolph JF. Grandmothers' smoking in pregnancy and grandchildren's birth weight: comparisons by grandmother birth cohort. *Maternal and Child Health Journal* 2014; 18:1691-1698.
5. Horta BL, Gigante DP, Gonçalves H, Motta JS, Mola CL, Oliveira IO, *et al.* Cohort profile update: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *International Journal of Epidemiology* 2015; 44:441-441e.
6. Gonçalves H, Wehrmeister FC, Assunção MC, Tovo-Rodrigues L, Oliveira IO, Murray J, *et al.* Cohort Profile Update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. *International Journal of Epidemiology* 2017; 47: 1389-1390e.
7. Horta BL, Victora CG, Barros FC, Santos IS, Menezes A. Tabagismo em gestantes de área urbana da região Sul do Brasil: 1982 e 1993. *Revista de Saúde Pública* 1997; 31:247-253.
8. Dietz PM, Homa D, England LJ, Burley K, Tong VT, Dube SR, *et al.* Estimates of nondisclosure of cigarette smoking among pregnant and nonpregnant women of reproductive age in the United States. *The American Journal of Epidemiology* 2011; 173:355-359.

9. Sanderson M, Williams MA, White E, Daling JR, Holt VL, Malone KE, *et al.* Validity and reliability of subject and mother reporting of perinatal factors. *The American Journal of Epidemiology* 1998; 147:136-140.
10. Adegboye AR, Heitmann B. Accuracy and correlates of maternal recall of birthweight and gestational age. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2008; 115:886-893.
11. Tomeo C, Rich-Edwards J, Michels K, Berkey CS, Hunter DJ, Frazier AL, *et al.* Reproducibility and validity of maternal recall of pregnancy-related events. *Epidemiology* 1999; 10:774–777.
12. Catov JM, Newman AB, Kelsey SF, Roberts JM, Sutton-Tyrrell KC, Garcia M, *et al.* Accuracy and reliability of maternal recall of infant birth weight among older women. *Annals of Epidemiology*; 2006; 16:429-431.
13. Ncube CN, Mueller BA. Daughters of Mothers Who Smoke: A Population-based Cohort Study of Maternal Prenatal Tobacco use and Subsequent Prenatal Smoking in Offspring. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2017; 31:14-20.

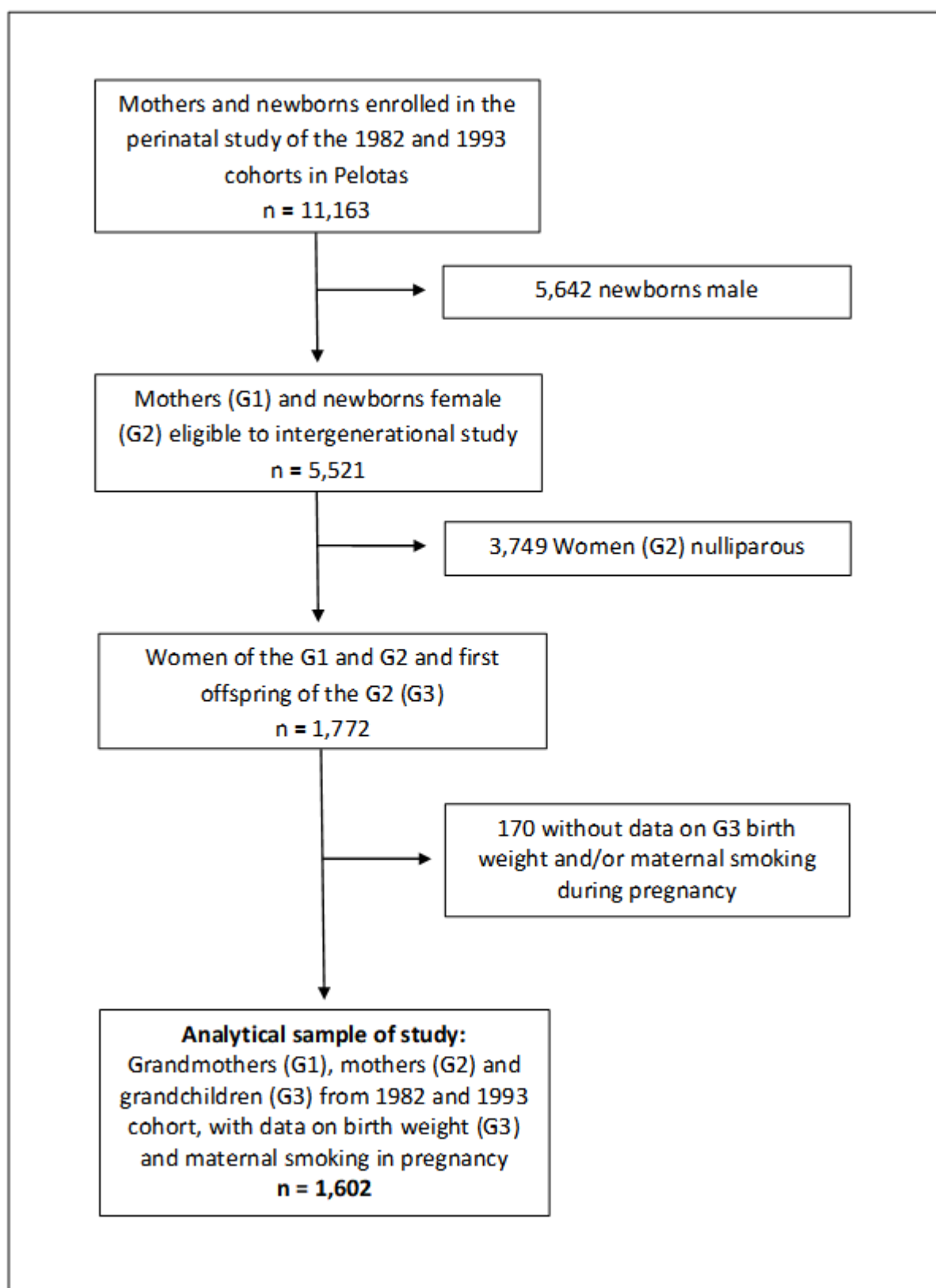


Figure 1. Flow-chart describing the analytical sample of the study.

Table 1. Characteristics of the three generations in the 1982 and 1993 cohorts of Pelotas - RS, Brazil.

	N	(%)
Child (G3) characteristics		
Sex		
Male	787	49.1
Female	815	50.9
Type of delivery		
Normal	795	49.6
Caesarean	807	50.4
Birth weight		
≥ 2500 g	1,381	86.2
< 2500 g	221	13.8
Maternal (G2) characteristics		
Skin color		
White	937	62.5
Non-white	563	37.5
Birth weight		
≥ 2500 g	1,431	89.4
< 2500 g	170	10.6
Age at birth of G3		
≥ 20 years	514	55.0
< 20 years	420	45.0
Smoking in pregnancy of G3		
No	1,214	75.8
Yes	388	24.2
Schooling at 30/22 years		
0 to 4 years of study	91	5.7
5 to 8 years of study	522	32.6
≥ 9 years of study	987	61.7
Family income at 30/22 years		
1 st tertile	752	49.9
2 nd tertile	474	31.4
3 rd tertile	281	18.7
Body mass index at 30/22 years		
Underweight	53	3.6
Eutrophy	595	40.3
Overweight/Obesity	827	56.1
Height at 30/22 years		
≥ Mean ^a	181	11.9
< Mean	1,336	88.1

Smoking at 30/22 years

No	771	66.5
Yes	389	33.5

Grandmaternal (G1) characteristics**Skin color**

White	1,193	74.5
Non-white	409	25.5

Age at birth of G2

< 20 years	321	20.0
20 to 34 years	1,135	70.9
≥ 35 years	146	9.1

Schooling at birth of G2

0 to 4 years of study	656	41.0
5 to 8 years of study	729	45.6
≥ 9 years of study	215	13.4

Family income at birth of G2

1 st tertile	729	45.9
2 nd tertile	545	34.3
3 rd tertile	315	19.8

Parity (previous deliveries)

None	538	33.6
1 to 2	716	44.7
≥ 3	348	21.7

Height at at birth of G2

≥ Mean ^b	610	38.5
< Mean	975	61.5

Prepregnancy nutritional status

Underweight	118	8.3
Eutrophy	979	69.1
Overweight/Obesity	321	22.6

G3: child; G2: mother of child; G1: mother of G2.

^a 167.6 cm; ^b 158.0 cm.

Table 2. Crude and adjusted analysis of the association between smoking in pregnancy and birth weight of third generation in the 1982 and 1993 cohorts of Pelotas - RS, Brazil.

	N (%)	G3 Birth weight		
		Mean (Standard Deviation)	Crude β (95% Confidence Interval)	Adjusted ^a β (95% Confidence Interval)
G1 smoking in pregnancy				
No	916 (57.2)	3121.7 (606.1)	0.00 (Reference)	0.00 (Reference)
Yes	686 (42.8)	3115.0 (612.9)	-6.73 (-67.05, 53.59)	11.07 (-54.26, 76.40)
G1 duration of smoking				
Non-smokers	914 (57.1)	3120.2 (605.8)	0.00 (Reference)	0.00 (Reference)
Smoked in part of pregnancy	115 (7.2)	3180.9 (511.7)	60.70 (-57.45, 178.84)	82.75 (-45.83, 211.33)
Smoked in whole pregnancy	571 (35.7)	3101.8 (630.9)	-18.45 (-82.14, 45.25)	-1.98 (-69.96, 68.20)
G1 cigarettes smoked per day				
None	863 (61.2)	3096.5 (617.2)	0.00 (Reference)	0.00 (Reference)
1 to 14 cigarettes/day	433 (30.7)	3166.9 (580.5)	70.43 (-83.96, 140.03)	112.80 (-37.32, 188.29)
≥ 15 cigarettes/day	114 (8.1)	3142.8 (569.4)	46.33 (-71.44, 164.09)	108.36 (-18.85, 235.57)
Smoking in pregnancy				
G1 and G2 non-smokers	715 (58.9)	3133.9 (612.1)	0.00 (Reference)	0.00 (Reference)
G1 smoker and G2 non-smoker	499 (41.1)	3149.9 (607.3)	15.97 (-53.60, 85.54)	34.05 (-40.69, 108.78)
G1 non-smoker and G2 smoker	201 (21.9)	3078.4 (583.5)	-55.49 (-150.70, 39.72)	-24.27 (-127.35, 78.80)
G1 and G2 smokers	187 (20.7)	3022.0 (619.8)	-111.97 (-209.93, -14.02)	-72.64 (-180.09, 34.81)

G3: child; G2: mother of G3; G1: mother of G2.

^a Adjusted for: Maternal age at birth of G2, maternal schooling at birth of G2, family income at birth of G2, maternal skin color, parity, maternal height at birth of G2 and prepregnancy nutritional status.

“Tabagismo materno durante a gestação está associado ao excesso de peso e composição corporal de adultos jovens e pode ter um efeito cumulativo no peso ao nascer da terceira geração”

Estudo realizado em 2019 pela Universidade Federal de Pelotas, com dados dos acompanhamentos, desde o nascimento, dos participantes das Coortes de 1982 e 1993 de Pelotas e seus descendentes, revela que a exposição ao tabagismo materno durante a gestação aumenta o risco de excesso de peso e maior gordura corporal entre adultos jovens, e que a maior parte desse aumento ocorre devido ao maior ganho de peso nos primeiros dois anos de vida. Além disso, o fumo materno na gestação poderia ter um efeito progressivo no peso ao nascer da terceira geração.

No Brasil, apesar da queda de cerca 50% na frequência do tabagismo na gestação nos últimos 20 anos, ainda se observa que muitas mães continuam a fumar. O uso do tabaco expõe o organismo a diversas substâncias e, além dos efeitos já bem estabelecidos na literatura (como, por exemplo, o baixo peso ao nascer), a exposição ao fumo da mãe durante a gestação também estaria relacionada a consequências no estado nutricional e composição corporal, bem como o efeito sobre o peso poderia se estender até a terceira geração.

O principal caminho que levaria o tabagismo materno na gestação a causar excesso de peso e maior adiposidade nos filhos seria através do ganho de peso na primeira infância. “O fumo materno durante a gestação tende a levar a uma redução do crescimento fetal, o que seria compensado pelo rápido ganho de peso após o nascimento, e esse ganho de peso mais rápido nos primeiros anos de vida tem sido associado a um maior risco de excesso de peso mais tarde na vida”, explica a Nutricionista Elma Izze da Silva Magalhães, autora da pesquisa de Tese de doutorado do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da UFPel, orientada pelo Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta.

Em relação ao peso ao nascer da terceira geração, os resultados da pesquisa sugerem que o tabagismo de ambas avó e mãe durante a gestação poderia levar a um efeito negativo no peso de nascimento dos netos.

“Nossas conclusões indicam a importância de alertar as mães a não fumarem durante a gravidez, de forma a reduzir os efeitos sobre a composição corporal e peso ao nascer das gerações futuras”, finaliza a autora.