



**Fundação Oswaldo Cruz**  
**Instituto Nacional de Saúde da Mulher,**  
**da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**Trajetória do crescimento e composição corporal das crianças nascidas menores que 32 semanas de idade gestacional ou com peso inferior a 1500 gramas até 4 a 7 anos de idade: Estudo de coorte**

**Sylvia Reis Gonçalves Nehab**

Rio de Janeiro

Maio de 2023



**Fundação Oswaldo Cruz**

**Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**Trajetória do crescimento e da composição corporal das crianças nascidas menores que 32 semanas de idade gestacional ou com peso inferior a 1500 gramas até 4 a 7 anos de idade: Estudo de coorte**

Sylvia Reis Gonçalves Nehab

Tese apresentada à Pós-Graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, da Fundação Oswaldo Cruz, como pré-requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dra Maria Elisabeth Lopes Moreira

Coorientadora: Prof<sup>ª</sup> Dra Letícia Duarte Villela

Rio de Janeiro

Maio de 2023

CIP - Catalogação na Publicação

Nehab, Sylvia Reis Gonçalves.

Trajetória do crescimento e composição corporal das crianças nascidas menores que 32 semanas de idade corrigida ou com peso inferior a 1500 gramas até 4 a 7 anos de idade: Estudo de coorte / Sylvia Reis Gonçalves Nehab. - Rio de Janeiro, 2023.

96 f.

Tese (Doutorado Acadêmico em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2023.

Orientador: Maria Elisabeth Lopes Moreira.

Co-orientador: Leticia Duarte Villela.

Bibliografia: f. 77-86

1. recém-nascido prematuro. 2. recém-nascido pequeno para idade gestacional. 3. composição corporal. 4. crescimento. 5. síndrome metabólica.  
I. Título.

## DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a todas as crianças nascidas prematuramente e seus familiares.

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof. Dra. Maria Elisabeth pela confiança, ensinamentos e dedicação ao ensino e à pesquisa.

À minha amiga e coorientadora Letícia Duarte Villela pela amizade de todos os dias, sabedoria, ensinamentos e ajuda na elaboração dessa tese.

Ao Prof. Dr. Saint Clair Gomes Junior por toda atenção, paciência, sabedoria, ensinamentos e grande ajuda nesses anos.

Aos membros da banca de avaliação Dra. Maura Calixto Cecherelli de Rodrigues, Dr. Alan Araújo Vieira e Dr. Jose Roberto de Moraes Ramos por participarem da minha avaliação.

À Dra. Andrea Dunshee Abranches pela grande ajuda na coleta de dados e companheirismo durante esses anos.

À Dra. Fernanda Valente por todos os ensinamentos e ajuda na escrita dos artigos.

A prof. Vânia pela grande ajuda na qualificação deste projeto.

À minha família, Márcio, Felipe, Mariana e Rodrigo tão amados. Obrigada por estarem sempre ao meu lado.

À minha mãe Ana Maria (*in memorian*) e ao meu pai Guilherme, que me educaram com muito amor e sempre me estimularam e apoiaram nos estudos.

Aos meus amigos da turma de doutorado, pelo apoio e momentos alegres durante as aulas.

Aos meus amigos do Departamento de neonatologia do IFF, e a equipe do ambulatório de *Follow-up*, pelo incentivo e ajuda nesses anos do doutorado.

E a todas as crianças nascidas prematuramente acompanhadas no ambulatório de follow-up do IFF, que sempre me ensinam e me ajudam a ser uma melhor profissional.

Muito obrigada.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

RNPT	Recém-nascido Pré-termo
PIG	Pequeno para Idade Gestacional
CIUR	Crescimento Intrauterino Restrito
AIG	Adequado para Idade Gestacional
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
OMS	Organização Mundial de Saúde
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
RNA	Ácido Ribonucleico
DOHaD	<i>Developmental Origins of Health and Disease</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
BIA	Bioimpedância
DEXA	<i>Dual-energy X-ray Absorptiometry</i>
DC	Densidade Corporal
Dg	Densidade da Massa de Gordura
Dmlg	Densidade da Massa Livre de Gordura
P	Pressão
V	Volume
IMLG	Índice de Massa Livre de Gordura
IMG	Índice de Massa de Gordura
IGF-1	<i>Insulin-like Growth Factor 1</i>
HDL	<i>Hight Density Lipoprotein</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
IFF	Instituto Fernandes Figueira
TORCH	Toxoplasmose-Outras Doenças-Rubéola-Citomegalovírus-Herpes

HIV

Vírus da Imunodeficiência Humana

## LISTA DE TABELAS

### **Resultados**

<u>Primeiro artigo</u>	<i>Body composition at 4 to 7 years of age in children born <math>\leq 32</math> weeks gestational age or 1500g: A cohort study.</i>	52
Tabela 1.	<i>“Pré-Crescer” cohort: Differences between small for gestational age (SGA) and appropriate for gestational age (AGA) preterm infants at birth.</i>	54
Tabela 2.	<i>Comparison of anthropometry and body composition between small for gestational age (SGA) and appropriate for gestational age (AGA) preterm infants at term corrected age, 3 months corrected age and between these (body composition trajectory).</i>	54
Tabela 3.	<i>Anthropometry and body composition at the age of 4 to 7 years.</i>	55
<u>Segundo artigo</u>	<i>Association of preterm infant’s body composition in the first 3 months of life and preschool ages.</i>	57
Tabela 1.	<i>Maternal and neonatal descriptive characteristics</i>	67
Tabela 2.	<i>Anthropometric and body composition characteristics at the term, 3 months corrected age and 4 to 7 years of age</i>	68
Tabela 3.	<i>Associations of fat-free mass and adiposity at preschool age with body composition at term and 3-month corrected ages in children born preterm</i>	69



LISTA DE FIGURAS**Referencial Teórico**

- Figura 1. Possíveis mecanismos que explicam a relação entre o baixo peso de nascimento e desfechos metabólicos na vida adulta. 27
- Figura 2. Pletismógrafo - Bod Pod (*COSMED® Ltd*) e Pea Pod (*Pea Pod Infant Body Composition System Life Measurement, Inc., Concord, CA*). 34
- Figura 3. Densidade corporal e o cálculo da composição corporal. 35

## Resumo e Palavras Chaves

**Introdução:** Os recém-nascidos muito pré-termo e com muito baixo peso, apresentam na idade corrigida do termo, uma menor massa livre de gordura e maior adiposidade, em relação aos nascidos a termo. O aumento da gordura corporal na idade corrigida do termo pode ser fisiológico devido a uma adaptação do recém-nascido pré-termo a vida extrauterina. Entretanto, o déficit de massa livre de gordura pode persistir ao longo da vida e reflete uma capacidade metabólica reduzida e, portanto, o maior risco de doenças metabólicas no futuro. Os estudos sobre a composição corporal na idade pré-escolar e escolar de crianças nascidas pré-termo evidenciam resultados conflitantes na literatura.

**Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar a composição corporal e o crescimento de crianças nascidas muito pré-termo ou muito baixo peso, entre 4 e 7 anos. Esta pesquisa apresenta como objetivos específicos comparar a composição corporal e o crescimento entre crianças que nasceram pequenas e adequadas para idade gestacional e avaliar associações entre a composição corporal nos primeiros 3 meses de vida com a massa livre de gordura e percentual de gordura entre 4 e 7 anos.

**Métodos:** Estudo de coorte de recém-nascidos menores de 32 semanas de idade gestacional ou peso inferior a 1500 g, no Instituto Nacional em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/Fiocruz. Os dados antropométricos e da composição corporal, com o uso da pletismografia por deslocamento de ar, foram coletados nas idades corrigidas do termo e 3 meses, e na idade entre 4 e 7 anos. O teste t de Student e o teste qui-quadrado foram utilizados para comparar o crescimento e a composição corporal entre recém-nascidos pequenos, e adequados para idade gestacional, nas idades corrigidas do termo e 3 meses e na idade entre 4 e 7 anos. A análise de regressão linear múltipla foi realizada para avaliar as associações entre a composição corporal e o sexo masculino nos primeiros 3 meses de vida com a massa livre de gordura e o percentual de gordura na idade entre 4 e 7 anos. Para todas as análises foi considerado o nível de significância de 0,05.

**Resultados:** Os recém-nascidos muito pré-termo, pequenos para idade gestacional, na idade corrigida do termo, apresentaram menor massa livre de gordura e massa de gordura (gramas, percentual e índices) e menor peso, comprimento e perímetro cefálico do que os nascidos adequados para idade gestacional. Aos 3 meses, a massa livre de gordura, índice de massa livre de gordura, peso e comprimento permaneceram menores no grupo dos nascidos pequenos para idade gestacional. Entre 4 e 7 anos a composição corporal e a antropometria foram similares entre os grupos. Na idade corrigida do termo, a massa livre de gordura apresentou associação positiva, e o percentual de gordura associação negativa com a massa livre de gordura aos 4 a 7 anos de idade. Aos 3 meses, a massa livre de gordura apresentou associação positiva com a massa livre de gordura na idade de 4 a 7 anos. O ganho de massa livre de gordura entre o período do termo e 3 meses também apresentou associação positiva com a massa livre de gordura aos 4 a 7 anos de idade.

**Conclusão:** As diferenças na composição corporal observadas nos primeiros 3 meses de vida entre as crianças nascidas pré-termo pequenas e adequadas para idade gestacional, não se mantiveram entre 4 e 7 anos. A composição corporal na idade de 4 a 7 anos, apresentou associações com a massa livre de gordura nos primeiros 3 meses de idade corrigida, sendo este um período sensível para o risco de doenças metabólicas ao longo da vida. Os estudos longitudinais de longo prazo são necessários para melhor avaliar a trajetória da qualidade do crescimento das crianças nascidas muito pré-termo.

**Palavras chaves:** recém-nascido prematuro, recém-nascido de muito baixo peso, recém-nascido pequeno para idade gestacional, crescimento, composição corporal, pré-escolar, criança, síndrome metabólica.

## Abstract and Keywords

**Introduction:** Very preterm and very low birth weight infants have less fat-free mass and higher adiposity at term corrected age, than those born at term. The increase in fat mass may be physiological due to an adaptation of the preterm newborn to extrauterine life. However, the deficit of fat-free mass may persist throughout life and reflects a reduced metabolic capacity and therefore, increasing the risk of metabolic diseases in the future. Studies on body composition at preschool and school ages of children born preterm show conflicting results in the literature.

**Objective:** The aim of the present study was to evaluate the body composition and growth of children born very preterm and/or very low birth weight, between 4 and 7 years of age. This research presents as specific objectives the comparison of body composition and growth between children born small and adequate for gestational age and to evaluate associations between body composition in the first 3 months of life with fat-free mass and fat percentage between 4 and 7 years of age.

**Methods:** Cohort study of infants younger than 32 weeks of gestational age or less than 1500 g, at the Instituto Nacional em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira / Fiocruz. Anthropometric and body composition data, using air displacement plethysmography, were collected at term and 3-month corrected ages, and at 4 to 7 years of age. Student's t test and chi-square test were used to compare growth and body composition between small and appropriate for gestational age infants at term and 3-month corrected ages, and at 4 to 7 years of age. A multiple linear regression analysis was performed to evaluate the associations between body composition and male sex in the first 3 months of life with fat-free mass and fat percentage at 4 to 7 years of age. For all analyses, a significance level of 0.05 was considered.

**Results:** The very preterm, small for gestational age infants had had lower fat-free mass and fat mass (grams, percentual and indexes), and lower weight, length, and head circumference than the appropriate for gestational age infants. At 3 months, fat-free mass, fat-free mass index, weight and length remained lower in the small for gestational age group. Between 4 and 7 years, body composition and anthropometry were similar between the groups. At term corrected age, the fat-free mass showed a positive association and the percentage of fat mass a negative association with fat-free mass at 4 to 7 years. At 3 months, fat-free mass showed a positive association with fat-free mass at ages 4 to 7 years. Also, the gain in fat-free mass between term to 3 months was positively associated with fat-free mass at 4 to 7 years at age.

**Conclusion:** The differences in body composition and anthropometry observed in the first 3 months of life between children born very preterm small and appropriate for gestational age, were not maintained at 4 to 7 years of age. Body composition at preschool and school age shows associations with fat-free mass and % fat mass in the first 3 months of corrected age, and this is a sensitive period for the risk of metabolic diseases. Long-term longitudinal studies are needed to better assess the trajectory of growth quality in children born very preterm.

**Key words:** infant, premature, very low birth weight, small for gestational age, growth, body composition, preschool child, child, metabolic syndrome

**ÍNDICE**

1.	Introdução .....	15
2.	Justificativa .....	18
3.	Objetivos .....	20
3.1.	Objetivo Geral .....	20
3.2.	Objetivos específicos .....	20
4.	Referencial teórico .....	21
4.1.	Os primeiros mil dias e mecanismo de programação fetal .....	21
4.2.	Nascimento prematuro e o conceito da restrição do crescimento intrauterino .....	22
4.3.	A hipótese da origem do desenvolvimento da saúde e da doença	25
4.4.	Crescimento do recém-nascido pré-termo .....	27
4.4.1.	As curvas de crescimento .....	30
4.5.	Composição corporal .....	32
4.5.1.	Como avaliar .....	32
4.5.2.	Composição corporal em RN pré-termo nos primeiros meses de vida .....	36
4.5.3.	Composição corporal de recém-nascidos pré-termo no período pré-escolar e escolar .....	39
4.6.	Condições clínicas associadas a síndrome metabólica pediátrica ...	41
5.	Método .....	44
5.1.	Desenho do estudo .....	44
5.2.	População e amostra .....	44
5.3.	Variáveis .....	45
5.4.	Análise Estatística .....	49
5.5.	Questões Éticas .....	50

6.	Resultados .....	51
6.1.	Primeiro artigo .....	51
6.2.	Segundo artigo .....	57
7.	Considerações finais .....	78
8.	Bibliografia .....	80
Apêndices		
	Termo de consentimento livre e esclarecido .....	90
	Ficha clínica .....	94
Anexos		
	Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (IFF/Fiocruz) .....	97

## 1. Introdução

A prematuridade e as morbidades atreladas a ela representam desvantagens em muitos aspectos do crescimento e do desenvolvimento ao longo da vida. Devido à alta prevalência mundial, com cerca de 15 milhões de nascimentos prematuros por ano, e também devido aos avanços nos cuidados em saúde que possibilitaram a sobrevivência de recém-nascidos com idades gestacionais cada vez menores, torna a prematuridade uma questão de saúde pública (1).

Os recém-nascidos com idade gestacional menor que 32 semanas ou peso de nascimento inferior a 1500 gramas, frequentemente não conseguem atingir um crescimento considerado adequado durante a vida extrauterina e alcançam a idade corrigida de termo com peso, comprimento e perímetro cefálico inferiores aos dos bebês nascidos a termo (2)(3). Após o período de insuficiência do crescimento, os recém-nascidos pré-termo (RNPT) podem evoluir com uma recuperação rápida do crescimento durante a infância e, ressalta-se que vários fatores além dos nutricionais como os genéticos, epigenéticos, endócrinos e culturais por exemplo, influenciam a trajetória e o potencial de crescimento (4).

Os estudos epidemiológicos da década de 80, já evidenciavam que crianças com baixo peso de nascimento apresentavam maior risco de doenças cardiovasculares e obesidade no futuro (5)(6). Neste contexto, vale ressaltar que as alterações na composição corporal em um período sensível do crescimento, especialmente em RNPT, apresentam relação com a etiologia da adiposidade central, associada às respostas metabólicas que desencadeiam a resistência insulínica e às mudanças correspondentes no metabolismo lipídico e da glicose (7)(8). Embora mais estudos longitudinais sejam necessários, o momento entre as idades corrigidas de termo e 3 a 4 meses requer uma atenção especial

pois as alterações corporais que ocorrem neste período se relacionam possivelmente com os desfechos metabólicos (9).

A revisão sistemática publicada em 2020, incluiu 138 artigos e demonstrou um percentual de gordura corporal cerca de 1,5 vezes maior nos bebês nascidos pré-termo na idade corrigida do termo, que em bebês nascidos a termo (16 vs. 11%,  $p < 0,001$ )(10). Porém, esse aumento da adiposidade não se mantém e, os lactentes nascidos prematuramente e os nascidos a termo apresentam valores da massa de gordura semelhantes a partir dos 3 meses de vida (10)(11)(12). O maior ganho de massa de gordura entre a alta hospitalar e os 4 meses de idade corrigida associou-se positivamente com a maior pressão sistólica aos 4 anos de idade, mas não com a gordura corporal na idade pré-escolar em alguns estudos (9)(12). Por outro lado, a persistência do déficit da massa livre de gordura nos RNPT em relação aos que nasceram a termo, nos primeiros meses de vida, implica em uma capacidade metabólica reduzida, o que pode ser considerado como possível fator de risco para adiposidade (9).

A revisão sistemática de *Manapurath et al* evidenciou que os lactentes que foram classificados como pequenos para idade gestacional (PIG) ou com o crescimento intrauterino restrito (CIUR) evoluíram com menor massa de gordura e massa livre de gordura quando comparados aos nascidos adequados para idade gestacional (AIG) nos primeiros meses de vida, sendo que o déficit da massa livre de gordura persistiu até os 6 meses de idade corrigida (13). Esta diminuição da massa livre de gordura foi observada em crianças do sexo masculino nascidas pré-termo na idade pré-escolar quando comparadas aos meninos nascidos a termo (14)(15).

Os efeitos a longo prazo da prematuridade e do baixo peso ao nascer, em relação ao crescimento, a composição corporal e as doenças não transmissíveis da vida adulta continuam controversos na literatura(7)(16)(10). Os estudos longitudinais com dados de

composição corporal na idade pré-escolar e escolar são escassos e com resultados conflitantes. Enquanto o estudo de *Scheurer et al* (12) descreve que a composição corporal de crianças com 4 anos de idade nascidas pré-termo se assemelha às de crianças da mesma idade nascidas a termo, outros estudos demonstram resultados diferentes. (14)(15)(17)(18).

Desta forma, o objetivo deste estudo é um melhor entendimento sobre a trajetória do crescimento e da composição corporal de crianças que nasceram muito pré-termo, ou com muito baixo peso e sem morbidades, até a idade de 4 a 7 anos.



## 2. Justificativa

A coorte “Pré-Crescer” acompanha RNPT com idade gestacional menor que 32 semanas ou peso de nascimento inferior a 1500 gramas, nascidos no Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, desde 2012. Após a alta hospitalar, estes recém-nascidos são acompanhados no ambulatório de *Follow-up* da neonatologia até 8 a 10 anos de idade.

Este Instituto apresenta-se voltado para a assistência, ensino e pesquisa, é um hospital público, terciário, com uma Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal (UTIN) com grande experiência no cuidado de recém-nascidos de alto risco. Além disso, também possui um laboratório de nutrição com equipamentos especializados para avaliação da composição corporal, tornando possível a realização desta pesquisa.

Como neonatologista e médica pediatra do ambulatório de *Follow-up* percebo a importância do acompanhamento do crescimento e do desenvolvimento deste grupo de recém-nascidos muito pré-termo e de muito baixo peso. A coorte “Pré-Crescer” contribuiu com artigos que foram publicados com os recém-nascidos durante o período da internação neonatal e após a alta hospitalar, até a idade corrigida de 5 meses (3)(19). Entretanto, estudos desta coorte, relacionados ao crescimento e composição corporal nas crianças com idade pré-escolar e escolar são necessários na literatura mundial, sendo este o motivo desta tese.

A literatura demonstra tanto uma preocupação com sobrepeso e obesidade como com as alterações relacionadas ao desenvolvimento ao longo da vida. A obesidade infantil é considerada uma questão urgente de saúde pública e tanto a prematuridade, como a qualidade do ganho de peso nos primeiros dias e meses após o nascimento são alguns dos seus fatores de risco. Segundo a OMS, ocorre um aumento crescente da prevalência da

obesidade infantil ao longo dos anos, com o diagnóstico de sobrepeso ou obesidade em mais de 340 milhões de crianças e adolescentes entre 5 e 19 anos em 2016 e em 39 milhões de crianças menores de 5 anos em 2020 (20).

A ciência demanda pesquisas nessas áreas do conhecimento, incluindo os estudos de seguimento de longo prazo, relacionados à composição corporal especialmente dos RNPT. O conhecimento da trajetória do crescimento e da composição corporal das crianças nascidas pré-termo até as idades pré-escolar e escolar, pode contribuir na detecção precoce dos indivíduos que se encontram com maior risco para desenvolver doenças crônicas não transmissíveis na vida adulta.

### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Analisar o crescimento e a composição corporal na idade pré-escolar e escolar, de crianças que nasceram menores que 32 semanas de idade gestacional ou com peso inferior a 1500 gramas.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar o crescimento e a composição corporal de crianças nascidas menores que 32 semanas de idade gestacional ou com peso inferior a 1500 gramas, nas idades corrigidas de termo e 3 meses e na idade de 4 a 7 anos;

- Comparar o crescimento e a composição corporal entre as crianças que nasceram FIG e AIG, na idade de 4 a 7 anos;

- Avaliar a associação dos dados da composição corporal na idade do termo e aos 3 meses de idade corrigida com a massa livre de gordura e o percentual de gordura corporal total, entre 4 e 7 anos;

- Avaliar a associação do ganho da composição corporal entre as idades corrigidas do termo e 3 meses com a massa livre de gordura e o percentual de gordura corporal total entre 4 e 7 anos.

## **4. Referencial teórico**

### **4.1. Os Primeiros mil dias e o mecanismo de programação fetal**

O crescimento e o desenvolvimento ao longo da infância apresentam reflexos na saúde ao longo da vida. Os primeiros mil dias englobam o período desde a concepção até os dois anos de idade e representam uma fase crucial do desenvolvimento físico e cognitivo do ser humano. Durante este período, no início da ontogenia, existem janelas críticas ou sensíveis, onde os órgãos e sistemas apresentam períodos diferentes de crescimento e desenvolvimento, e recebem influências tanto das questões biológicas e genéticas, como das ambientais. Portanto, as influências adversas (como a má nutrição, por exemplo) podem alterar permanentemente as estruturas e as funções corporais, fenômeno conhecido como “programação”, o que gera mudanças de longa duração no fenótipo e um risco maior de doenças crônicas no futuro (21).

Os mecanismos de programação fetal na vida intrauterina, tem relação com as informações contidas nas células germinativas e com os efeitos de múltiplos genes transmitidos intergerações. Entretanto, as células podem herdar e transmitir informações que não fazem parte da sequência de ácidos nucleicos do ácido desoxirribonucleico (DNA), por meio dos processos epigenéticos. Os mecanismos epigenéticos mais conhecidos como a metilação do DNA, as modificações da histona e a regulação do ácido ribonucleico (RNA) não codificado, são induzidos por fatores ambientais durante o período inicial do desenvolvimento, podendo modular a transcrição genética e modificar o fenótipo do indivíduo. A modulação ambiental da expressão gênica pode ser mais importante ou mesmo semelhante ao risco genético hereditário (22)(23).

Portanto, um ambiente favorável como uma gestação saudável e uma alimentação materna adequada, como também a integridade do Sistema Nervoso do feto e do lactente

(vias nervosas, estruturas nobres cerebrais e o amadurecimento funcional) ocorrendo adequadamente, especialmente no período inicial da vida do ser humano, contribuem para o crescimento e desenvolvimento saudáveis no lactente e durante a infância (24). O desenvolvimento cerebral se inicia na vida fetal e, especialmente nos primeiros mil dias de vida, o cérebro apresenta um crescimento acelerado comparado com outros momentos ao longo da vida. Sendo assim, os nutrientes como as proteínas, ácidos graxos de cadeia longa, ferro, zinco, iodo, folato, colina, vitaminas A, D, B6 e B12 são fatores necessários para um desenvolvimento cerebral adequado (25).

Neste contexto, a prematuridade, e especialmente aqueles bebês que nascem abaixo de 32 semanas (recém-nascidos muito pré-termo) ou com muito baixo peso ao nascer (recém-nascidos com peso inferior a 1500 gramas), apresentam-se mais suscetíveis ao crescimento insuficiente e as morbidades relacionadas ao nascimento prematuro e a internação neonatal, e merecem um cuidado no acompanhamento durante a infância. Estas crianças se deparam com fatores desfavoráveis durante a trajetória do crescimento e da composição corporal em um período sensível do desenvolvimento humano (26)(27).

#### **4.2. Nascimento prematuro e o conceito de crescimento intrauterino restrito**

A prevenção do nascimento prematuro é considerada uma das prioridades na saúde pública, pois contribui com a diminuição da mortalidade neonatal e dos agravos ou morbidades atreladas a prematuridade, que se repercutem ao longo de toda a vida. Estas morbidades encontram-se mais frequentes quanto menor a idade gestacional e o peso ao nascimento. Vale ressaltar que as principais causas de morte em crianças menores de 5 anos são relacionadas às complicações do nascimento prematuro (1).

O parto prematuro espontâneo ocorre por fatores de risco como idade materna (idade avançada ou adolescente), gestações múltiplas (espontâneas ou reprodução

assistida), infecções maternas e fetais, doenças maternas crônicas (hipertensão arterial sistêmica, diabetes, anemia, dentre outras), fatores nutricionais, estilo de vida (tabagismo, uso de álcool e drogas, excesso de exercícios físicos), herança genética, além de outros fatores indeterminados (1)(28). As complicações relacionadas ao nascimento muito prematuro como a insuficiência do crescimento, broncodisplasia pulmonar, hemorragia intracraniana, lesões difusas da substância branca cerebral, leucomalácia periventricular, comprometimento visual e auditivo, sepse neonatal, dentre outras, influenciam no potencial do crescimento e desenvolvimento durante a infância. A insuficiência do crescimento durante o período neonatal e o ganho inadequado do peso corporal neste grupo de crianças, contribuem como fatores de risco no desenvolvimento de doenças metabólicas e cardiovasculares na vida adulta, como a obesidade, diabetes tipo 2 e hipertensão arterial (1).

Os RNPT são classificados ao nascimento de acordo com o peso e a idade gestacional. O termo PIG define o recém-nascido que apresenta o peso de nascimento menor que o percentil 10, ou o escore Z do peso para a idade gestacional inferior a -1,28, nas curvas de crescimento. Alguns recém-nascidos PIG crescem adequadamente durante a vida intrauterina, segundo o seu potencial genético. Todavia, um subgrupo pode evoluir com CIUR, caracterizado pela falha patológica em alcançar o potencial genético individual de crescimento (27)(29)(30). A linha da curva de crescimento usada para a classificação neonatal entre recém-nascidos PIG e AIG é arbitrária e alguns bebês que nascem no percentil 10 ou acima desse percentil, podem ser classificados com CIUR e outros que nascem abaixo do percentil 10 estão crescendo adequadamente conforme o seu potencial genético (29).

Dentre os fatores de risco que contribuem para o CIUR, destaca-se a doença materna vascular associada a pré-eclâmpsia. Outros fatores podem ser divididos como os

de origem materna (por exemplo: hipertensão arterial, doenças renais, trombofilias ou outras doenças crônicas, diabetes, exposição a drogas, teratógenos, fumo, desnutrição ou ganho de peso gestacional insuficiente), os de origem placentária (por exemplo, doenças primárias da placenta, placenta prévia) e os de origem fetal (por exemplo, as anomalias cromossômicas, malformações congênitas, infecções ressaltando a infecção congênita pelo citomegalovírus). Muitos recém-nascidos com CIUR são classificados ao nascer como PIG, mas é importante perceber que os conceitos são diferentes (7)(29)(31)(32).

O conhecimento da idade gestacional do feto e um pré-natal adequado com exames de ultrassonografia com Doppler para uma avaliação seriada do crescimento e do bem-estar fetal auxilia na diferenciação entre o feto PIG constitucional e o feto com CIUR. A monitoração durante o pré-natal contribui na detecção do feto em risco de vida, diminui a mortalidade fetal e perinatal e auxilia na indicação do momento do parto. O feto com CIUR, pode evoluir com centralização fetal, com alteração da pulsatilidade da artéria umbilical e cerebral média, como uma resposta compensatória para se manter vivo, aumentando o fluxo sanguíneo no cérebro, em detrimento de outros órgãos (29).

O lactente com história de CIUR, pode evoluir com patologias como, asfixia perinatal, hipotermia, hipoglicemia, hipertensão pulmonar persistente, enterocolite necrosante, dentre outras condições clínicas, e suas complicações em órgãos e sistemas. Sendo assim, estas morbidades influenciam o crescimento e o desenvolvimento durante a infância, com repercussões a longo prazo. *Guellec et al* em um estudo de coorte evidenciaram que os recém-nascidos entre 24 a 29 semanas de idade gestacional e os classificados como PIG, apresentaram maior risco de mortalidade e de desfechos adversos no desenvolvimento, quando comparados com os AIG (32).

Estudos epidemiológicos demonstraram uma relação entre a restrição do crescimento intrauterino e o desenvolvimento de doenças na vida adulta, como

hipertensão, obesidade, diabetes, depressão, entre outras condições (5)(21). A restrição do crescimento intrauterino contribui para o déficit de massa magra, que representa o principal componente do baixo peso ao nascer e se relaciona com o conceito de que as doenças na vida adulta podem ter a sua origem no período inicial da vida fetal e pós-natal (19)(33).

### **4.3. A hipótese da origem do desenvolvimento da saúde e da doença**

Estudos epidemiológicos sobre a hipótese da origem do desenvolvimento da saúde e da doença (*DOHaD*) tiveram início com estudos observacionais do período conhecido como “A Fome Holandesa (*Dutch famine*)” que ocorreu durante a Segunda Guerra Mundial. Durante este período, os fetos expostos a restrição calórica materna apresentavam maior incidência de doenças pulmonares e renais, obesidade e dislipidemias (34). Posteriormente, estudos epidemiológicos realizados por *Barker et al*, propuseram um novo conceito da *DOHaD*, e evidenciaram a relação entre o peso de nascimento e doenças cardiovasculares futuras (5)(35). Muitos desses estudos mostram que os fetos desnutridos, tinham uma predisposição maior a doenças ao longo da vida (hipótese de Barker)(5)(6)(35).

Segundo a hipótese de *Wells et al*, os recém-nascidos com baixo peso e com crescimento insuficiente intra ou extrauterino, podem apresentar características de um “*thrifty phenotype*” (“fenótipo econômico”), em que o feto ou o recém-nascido muito pré-termo adquirem uma capacidade metabólica reduzida durante a vida fetal ou pós-natal imediata. No entanto, estes indivíduos, ao serem expostos a uma ingestão proteico calórica elevada, podem apresentar uma carga metabólica elevada em relação a sua capacidade metabólica, tanto nos primeiros dias de vida pós-natal como ao longo da infância. No caso do nascimento muito pré-termo este aumento da carga metabólica pode

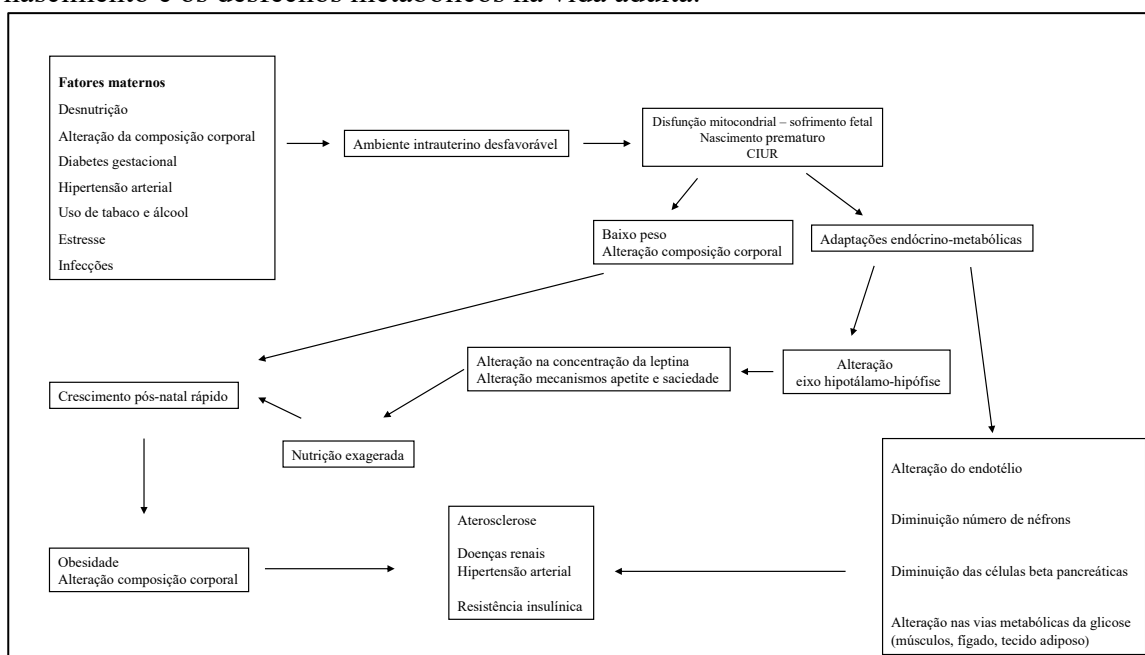


ocorrer em um momento que fisiologicamente este feto estaria crescendo em um ambiente intrauterino adequado e sem adversidades (6)(22).

A capacidade metabólica tem origem no período fetal do crescimento hiperplásico celular, e se relaciona com a estrutura e a função dos órgãos, como número de néfrons, massa muscular, número de células beta pancreáticas, diâmetro dos vasos sanguíneos, o tamanho das vias aéreas nos pulmões e com o crescimento do cérebro. Como os órgãos e sistemas apresentam períodos sensíveis de crescimento em diferentes momentos, dependendo de quando acontecer o insulto um ou outro órgão poderá apresentar maior comprometimento do crescimento, interferindo na capacidade metabólica. Segundo a hipótese de *Wells et al*, o risco de doenças crônicas na vida adulta seria um desequilíbrio, onde haja pouca capacidade e muita carga metabólica (6)(7)(22).

Neste contexto de um desequilíbrio entre a capacidade e a carga metabólica percebe-se a importância do acompanhamento do “*catch-up growth*”, que se refere a recuperação do crescimento. Essa recuperação do crescimento quando acontece de forma rápida, nos lactentes que nasceram pré-termo, nos primeiros meses de vida, está associada a resistência insulínica e ao aumento da susceptibilidade para obesidade, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. Além do “*catch-up growth*” nas crianças nascidas prematuramente, também pode ocorrer uma antecipação do aumento fisiológico do índice de massa corporal (IMC), que quando ocorre antes dos 3 anos de idade, apresenta uma associação com o risco de obesidade, hipertensão e diabetes tipo 2 (36)(37). A revisão sistemática de *Ou-Yang et al* evidenciou que o ganho de peso acelerado foi um fator de risco para a obesidade na infância e que as crianças nascidas pré-termo, apresentavam um risco 1,2 vezes maior de apresentarem o IMC mais elevado, quando comparadas com as crianças nascidas a termo (38).

Figura 1: Possíveis mecanismos que explicam a relação entre o baixo peso de nascimento e os desfechos metabólicos na vida adulta.



CIUR: Crescimento intrauterino restrito. Adaptado do artigo de *Casirati et al* (33).

#### 4.4. Crescimento do recém-nascido pré-termo

Apesar das recomendações dos principais protocolos nutricionais de que os RNPT apresentem o crescimento e desenvolvimento similares aos dos fetos da mesma idade gestacional até a idade corrigida do termo, o desvio da trajetória do crescimento extrauterino é prevalente especialmente naqueles recém-nascidos muito pré-termo e nos de muito baixo peso ao nascer. Estes recém-nascidos apresentam maior risco de evoluir com baixa ingestão proteico energética, principalmente, em consequência da redução do armazenamento e absorção de nutrientes, imaturidade dos órgãos, atraso no início de nutrição enteral e parenteral na UTIN, além do maior risco de evoluírem com morbidades, que inicialmente desaceleram o ganho de peso. O crescimento é influenciado, além da nutrição, por outros fatores como genéticos, epigenéticos e sinais hormonais (4)(26)(27)(39).

Os RNPT “saudáveis”, ou seja, sem morbidades durante a evolução neonatal, normalmente perdem peso nos primeiros dias de vida, principalmente devido a perda de água extracelular, e em torno de duas semanas, retomam o crescimento semelhante ao de um feto da mesma idade gestacional. Sendo assim, após 10 a 14 dias de vida aproximadamente, a curva de crescimento segue em paralelo e abaixo da maioria das curvas de crescimento. *Rochow et al* evidenciaram que 25% destes RNPT, mantiveram o peso abaixo do percentil 10, ou queda de 0,8 desvio padrão (DP) no escore Z de peso para idade em relação ao nascimento, podendo ser considerado como uma trajetória de crescimento fisiológica dos RNPT nas primeiras semanas de vida e não uma restrição de crescimento extrauterino (26)(40).

Os RNPT que apresentam um déficit no crescimento durante o período neonatal são classificados, por pesquisadores e neonatologistas, como apresentando um “crescimento extrauterino restrito”, “insuficiência do crescimento pós-natal” ou “restrição do crescimento pós-natal”. Além da restrição do crescimento extrauterino ser descrita de diferentes formas entre os autores, também apresenta diversas definições na literatura, de acordo com as definições transversal ou longitudinal, quanto com as medidas antropométricas e a idade gestacional de avaliação. A avaliação da composição corporal pode contribuir para o entendimento sobre a melhor definição da restrição do crescimento extrauterino, em relação ao peso, comprimento e perímetro cefálico e o risco dos desfechos metabólicos e do neurodesenvolvimento (41).

*Fenton et al*, sugeriram que o diagnóstico de restrição do crescimento extrauterino, deve considerar uma avaliação longitudinal do crescimento, ou seja a diferença do crescimento entre 2 momentos, e não considerar um único percentil do peso no momento da alta hospitalar ou na idade do termo. Segundo os autores, considerar um ponto de percentil estatístico arbitrário, pode não ser verdadeiro, por não considerar o

percentil do peso ao nascimento, o que contribui para o diagnóstico de um número maior de desvios de crescimento, gerando interpretações erradas dos padrões de crescimento (26)(33).

Nesta perspectiva, *Goldberg et al* sugeriram que a desnutrição neonatal pode ser classificada como leve, moderada e grave. Os autores consideraram como leve, o declínio entre 0,8 e 1,2 DP, desnutrição moderada, quando o declínio se apresenta de 1,2 a 2 DP e desnutrição grave quando ocorre declínio de mais de 2 DP, após duas semanas de vida, mostrando então um conceito sobre a observação longitudinal do ganho de peso. A velocidade do ganho de peso, ingesta de nutrientes, dias de recuperação do peso de nascimento, velocidade de crescimento linear e queda no escore Z de comprimento para idade corrigida, também foram indicadores de desnutrição neonatal (27).

O estudo de *Peila C et al*, observou que 74% dos recém-nascidos menores que 30 semanas de idade gestacional e 93% dos nascidos PIG, apresentavam na alta hospitalar, o peso inferior ao percentil 10. Estes mesmos autores, ao considerarem a definição de restrição extrauterina no aspecto longitudinal, observaram que 92% dos recém-nascidos com idade inferior a 30 semanas e 55% dos nascidos PIG, apresentavam queda de 1 DP entre o peso do nascimento e da alta hospitalar (42).

O desvio na trajetória do crescimento dos RNPT durante a infância se associa com obesidade, aumento da pressão arterial, síndrome metabólica e atraso no desenvolvimento. Entretanto, estudos longitudinais são necessários para proporcionar um melhor entendimento sobre a trajetória do crescimento e da composição corporal durante a infância e a adolescência. Até o momento, a maioria dos estudos são os observacionais e com as recomendações nutricionais baseadas nas necessidades do período neonatal e de curto prazo (4).

Sendo assim, o acompanhamento e a monitoração da trajetória do crescimento dos RNPT durante a internação na UTIN devem ser realizados com a utilização das curvas de crescimento, que podem ser de referência ou padrão. As curvas de referência são ferramentas descritivas e, portanto, descrevem o crescimento dos recém-nascidos em diferentes idades gestacionais, independente das patologias maternas e fetais que poderiam influenciar no crescimento fetal. As curvas padrão, são ferramentas prescritivas, com a intenção de representar o crescimento adequado e saudável e, portanto, evidenciar como os RNPT deveriam crescer em condições pós-natais ótimas (43).

#### **4.4.1. As curvas de crescimento**

A OMS, em 2006, publicou os padrões de crescimento internacionais para crianças menores que 5 anos. Neste estudo multicêntrico com 6 países envolvidos na coleta de dados, as crianças incluídas foram aquelas amamentadas ao seio materno e nascidas de mães com uma gestação de baixo risco para complicações e para restrição do crescimento fetal. Também, foram utilizadas as características dos padrões prescritivos para a monitoração do crescimento pós-natal, descrevendo como deveria ser o crescimento de crianças a termo, desde o nascimento até 5 anos. As curvas da OMS foram implementados na prática clínica de 125 países, entretanto, permitem a avaliação do crescimento após o termo e não contemplam o crescimento pós-natal dos RNPT até a idade corrigida do termo (44).

*Oslen et al* (45) em 2010, publicaram curvas de crescimento intrauterinas, utilizando dados de 250.000 recém-nascidos com 22 a 41 semanas de idade gestacional nos Estados Unidos. Em 2013 *Fenton e Kim* (46) em uma revisão sistemática e metanálise, com 3.986.456 recém-nascidos, sendo 34.639 com menos que 30 semanas,

utilizaram dados combinados de 6 diferentes populações (de 22 a 40 semanas de idade gestacional), incluindo os dados de *Oslen et al.* O estudo de *Fenton e Kim* (46) possibilitou novas curvas de crescimento específicas para sexo e idade gestacional, de peso, comprimento e perímetro cefálico de RNPT, e permitiu uma continuidade através da suavização desta curva com as curvas da OMS. As medidas de antropometria das crianças a partir de 50 semanas de idade corrigida são integradas nas curvas padrão da OMS (46).

O projeto INTERGROWTH-21st foi desenvolvido com o objetivo de construir curvas de crescimento internacionais fetais, neonatais e de crescimento pós-natal. O projeto utilizou critérios de elegibilidade que incluíram gestantes e recém-nascidos com baixo risco de comprometimento do crescimento fetal e a metodologia foi uniforme, visando um padrão prescritivo do crescimento, ou seja, de como os fetos e lactentes deveriam crescer, em condições adequadas, sem ou com mínima adversidade. As curvas padrões neonatais de peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascimento foram criadas através de um estudo transversal. A população deste estudo, por se tratar de um grupo de baixo risco, apresentou somente 5% de RNPT, sendo a maioria destes, pré-termo tardios. Desta forma, foi possível a construção de curvas padrões, para as idades gestacionais iguais ou acima de 33 semanas e que se integram as curvas padrão da OMS após as 42 semanas de idade gestacional. No entanto, houve uma suplementação da coorte original para a inclusão de idades gestacionais a partir de 24 semanas e com isso, gestantes com fatores de risco foram selecionadas e incluídas no estudo (47)(48).

As curvas de crescimento pós-natal do projeto Intergrowth-21st foram realizadas através de um estudo longitudinal, e construídas através de medidas seriadas em uma coorte de lactentes pré-termo saudáveis entre 26 e 37 semanas de idade gestacional (49). Uma importante evidência do estudo longitudinal do crescimento pós-natal dos RNPT,

foi a diferença entre as curvas de crescimento na coorte de RNPT com as curvas neonatais do estudo transversal, especialmente nos nascidos muito pré-termo, evidenciando, que o padrão de crescimento longitudinal pós-natal em RNPT saudáveis foi diferente do padrão intrauterino. A maior limitação da curva padrão de crescimento pós-natal é que apenas um número pequeno de RNPT menores de 33 semanas contribuíram para o estudo.

Outras curvas criadas para monitorar o crescimento de RNPT, são as curvas de *Boghossian et al* (50), criadas em 2016, com recém-nascidos entre 22 a 29 semanas de idade gestacional, com a inclusão de um número maior de recém-nascidos com prematuridade extrema, que também possibilitaram as curvas específicas para diferentes raças e etnias.

Além das medidas antropométricas utilizadas para monitorar o crescimento, há curvas disponíveis sobre a trajetória da composição corporal que permitem uma avaliação mais precisa da qualidade do ganho de peso no período pós-natal. A utilização da composição corporal no acompanhamento do ganho de massa de gordura e massa livre de gordura durante a recuperação do crescimento pós-natal dos RNPT pode contribuir para o conhecimento da nutrição neonatal adequada, para um melhor desenvolvimento e para a prevenção de morbidades futuras.

## **4.5. Composição corporal**

### **4.5.1. Como avaliar**

A avaliação da composição corporal tem como objetivo quantificar as proporções relativas e absolutas dos componentes teciduais do corpo e, em alguns casos, os componentes celulares, moleculares e atômicos (51).

As alterações corporais que ocorrem durante o crescimento refletem as modificações nos componentes corporais como na massa livre de gordura, que abrange a

água corporal total, proteína (massa magra), massa mineral óssea e o componente residual de minerais e glicogênio e a massa de gordura corporal (52)(53).

A composição corporal, quando dividida em dois compartimentos, inclui a massa livre de gordura e a massa de gordura. A massa livre de gordura é mais estável e reflete principalmente as condições genéticas, enquanto a massa de gordura é mais variável e sensível aos fatores ambientais. Esses fatores interferem tanto no crescimento intrauterino (por exemplo a alteração do fluxo placentário, doenças maternas, alimentação, sedentarismo, dentre outros) como no crescimento neonatal e durante a infância (por exemplo o aleitamento materno, hábitos alimentares da família, prática de atividades físicas e a rotina de sono) (54)(55).

A trajetória do crescimento pode ser avaliada de forma seriada por diferentes métodos diretos e indiretos como: indicadores antropométricos e dobras cutâneas; volume corporal; medidas de volume hídrico, incluindo métodos de bioimpedância (BIA); técnicas de imagem corporal, como tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética; a absorciometria de feixe duplo de Raios-X (DEXA – *dual energy X-ray absorptiometry*) e a pletismografia por deslocamento de ar (com o uso do Pea Pod e Bod Pod) (56)(57).

A pletismografia por deslocamento de ar é uma técnica não invasiva, precisa e considerada como um importante método de referência para a avaliação seriada da composição corporal, com o uso dos equipamentos Bod Pod (*COSMED® Ltd*) e Pea Pod (*Pea Pod Infant Body Composition System Life Measurement, Inc., Concord, CA*). O Pea Pod é utilizado para avaliação da composição corporal de recém-nascidos e lactentes até 8 kg ou de aproximadamente 6 meses de vida. O Bod Pod é utilizado em adultos e crianças a partir de 2 anos, ou maiores de 12 kg, possui um acessório pediátrico (assento



ergonômico com uma bandeja ajustável) que permite a segurança e conforto para as crianças pequenas (58)(59)(60). (Figura 1)

Figura 2: Pletismógrafo - Bod Pod (*COSMED® Ltd*), acessório pediátrico utilizado no Bod Pod, e Pea Pod (*Pea Pod Infant Body Composition System Life Measurement, Inc., Concord, CA*).



O pletismógrafo utiliza os princípios da densitometria corporal para estimar a quantidade de massa livre de gordura e de massa de gordura corporal. A densidade corporal é calculada a partir dos valores da massa e do volume corporal. A proporção de gordura corporal e, assim, a massa de gordura e a massa livre de gordura, são calculadas a partir da densidade corporal, que utiliza a densidade conhecida de gordura e de massa livre de gordura, com coeficientes específicos para idade e sexo estabelecidos. No Bod Pod, calcula-se a composição corporal através do modelo apresentado por *Lohman* (61), e no Pea Pod utiliza-se o modelo apresentado por *Fomon* (62) através do software instalado nos aparelhos. Através dessa técnica obtém-se a massa de gordura e a massa livre de gordura em gramas e percentual. (Figura 2)

Figura 3: Densidade corporal e o cálculo da composição corporal.

Densidade corporal = Massa corporal / Volume corporal
<p><b>Fórmula de Fomon</b></p> $\% \text{gordura} = [1/Dc (DgDmlg / Dg-Dmlg) - Dg / Dmlg - Dg] \times 100$ <p>Dg=0,9007 g/ml    Dmlg- específico para sexo e idade</p>
<p><b>Fórmula de Lohman</b></p> $\% \text{gordura} = [1/Dc (DgDmlg / Dg-Dmlg) - Dg / Dmlg - Dg] \times 100$ <p>Dg=0,90 g/ml    Dmlg= 1092 g/ml</p> $\% \text{ gord} = (5.30/Dc - 4,89) \times 100$

Dc: densidade corporal  
 Dg: densidade da gordura;  
 Dmlg: densidade da massa livre de gordura.

A massa é aferida pelo peso corporal, medido por uma escala eletrônica e o volume, pela plestismografia com deslocamento de ar. A plestismografia calcula o volume corporal, baseando-se na lei de Boyle, na relação inversa entre pressão e volume ( $P1V1 = P2V2$ ). O plestismógrafo, feito de fibra de vidro, é acoplado a um computador que determina as variações no volume de ar e de pressão, no interior da câmara vazia (câmara de referência) e da câmara teste (ocupada pela criança) (58).

A massa de gordura e a massa livre de gordura em percentual ou em número absoluto podem transmitir informações clínicas relevantes quando relacionadas ao comprimento ou estatura do indivíduo. Portanto, *Vanitallie et al*, em 1990, propuseram, em adultos, o uso de índices, dividindo a massa de gordura e da massa livre de gordura pela estatura ao quadrado: o índice de massa de gordura (IMG) ( $\text{kg massa de gordura/estatura}^2$ ) e o índice de massa livre de gordura (IMG) ( $\text{kg de massa livre de gordura/estatura}^2$ ). Os benefícios principais dessa abordagem do uso dos índices são que eles expressam a harmonia entre as dimensões da massa livre de gordura e da massa de gordura e a estatura, refletindo assim a distribuição da gordura corporal (63). Sendo assim os índices possibilitam normalizar a massa de gordura e a massa livre de gordura pela

estatura. Posteriormente, *Wells et al* (63)(64) aplicaram os mesmos índices em crianças, utilizando o gráfico sugerido por *Hattori et al* (65), observando que pessoas com diferentes valores de IMC podem apresentar o mesmo percentual de gordura.

A avaliação seriada da composição corporal de crianças, permite um melhor acompanhamento da qualidade do crescimento, quando comparada a avaliação do ganho de peso isoladamente (12)(7). Vale ressaltar que o uso da pletismografia por deslocamento de ar ainda apresenta o seu foco principal em pesquisas mas, um estudo recente demonstra a sua importância na prática clínica, especialmente no acompanhamento do crescimento de RNPT e durante a infância, quando as medidas seriadas refletem a trajetória do crescimento de forma mais adequada (55).

#### **4.5.2. Composição corporal em RN pré-termo nos primeiros meses de vida**

O estudo realizado por *Norris e al*, propôs a criação de curvas de composição corporal de acordo com a idade e sexo, desde 30 semanas de idade gestacional até 6 meses de vida e, com isso possibilitou a melhor compreensão da trajetória do ganho de massa livre de gordura, massa de gordura e percentual de gordura. Essas curvas, em conjunto com o maior uso da pletismografia por deslocamento de ar para a avaliação da composição corporal em recém-nascidos, contribuem para o melhor acompanhamento clínico e em pesquisas. No entanto, pontos de corte ainda não foram estabelecidos para determinar uma associação com os riscos de desfechos adversos metabólicos e no neurodesenvolvimento (66).

Os bebês nascidos muito prematuramente evoluem com maior ganho de gordura corporal durante o período de crescimento extrauterino do que um feto saudável na mesma idade pós-concepcional, como um evento pós-natal fisiológico decorrente de uma adaptação ao ambiente extrauterino (4). Esta adaptação no período pós-natal contribui

para que os RNPT apresentem uma maior massa de gordura e percentual de gordura corporal na idade corrigida do termo, quando comparados com os recém-nascidos a termo. Entretanto esse aumento na adiposidade não se mantem, e aos 3 meses de idade corrigida os valores de massa de gordura do RNPT são similares aos dos nascidos a termo (11)(67).

A revisão sistemática e metanálise publicada por *Johnson et al*, com a inclusão de 8 estudos, evidenciou que os RNPT na idade corrigida do termo apresentavam menor massa livre de gordura e maior percentual gordura que os recém-nascidos a termo. Sendo assim, os RNPT e especialmente aqueles muito pré-termo e com muito baixo peso ao nascer, evoluem com um menor ganho de massa livre de gordura durante a vida extrauterina (2)(10). O ganho de massa magra nas primeiras semanas de vida está relacionado a uma nutrição adequada durante o período neonatal de hospitalização. Assim, atribui-se a insuficiência do crescimento nas primeiras semanas de vida, em parte, a uma ingestão inadequada de energia e proteínas (12)(26)(67).

Os bebês que nascem prematuramente e evoluem com o crescimento insuficiente durante o período extrauterino, apresentam um maior ganho de percentual de massa de gordura nos primeiros 3 meses de idade corrigida, quando comparados àqueles que evoluíram com o crescimento adequado(67). Em parte, isso se deve a um ganho menor de massa livre de gordura nestes primeiros meses de vida, e não somente ao ganho de gordura corporal. Sendo que a recuperação da massa livre de gordura nos lactentes que apresentam insuficiência do crescimento pode ocorrer próximo de 6 meses de idade corrigida ou posteriormente (68).

A revisão sistemática realizada por *Manapurath et al* em 2022, com a inclusão de 18 estudos com RNPT e a termo, também evidenciou que os recém-nascidos com CIUR e os FIG, evoluíram com menor massa de gordura e massa livre de gordura quando

comparados aos nascidos sem CIUR e AIG, e a essas diferenças persistiram até 6 meses de idade corrigida (13).

Estudos da “Coorte Pré-Crescer”, observaram que os recém-nascidos com restrição tanto do crescimento intrauterino como extrauterino apresentaram uma menor massa livre de gordura e menor massa de gordura corporal que os nascidos AIG, na idade corrigida de termo. A massa livre de gordura persistiu menor até 3 meses de idade corrigida e, houve um ganho maior de massa de gordura no primeiro mês de idade corrigida no grupo dos lactentes nascidos PIG (19). Essa redução da massa livre de gordura também foi observada até os 3 meses de idade corrigida nos recém-nascidos AIG que evoluíram com crescimento insuficiente durante o período extrauterino. Percebe-se assim, uma semelhança na trajetória da composição corporal no início da vida entre os que nasceram PIG e, portanto, apresentaram restrição do crescimento intrauterino com aqueles que evoluíram com um crescimento insuficiente durante a vida extrauterina. Como a massa livre de gordura correlaciona-se com crescimento dos órgãos e a capacidade metabólica, esta redução pode desencadear consequências no metabolismo no longo prazo (3)(69)(70).

Portanto, o período inicial da vida pós-natal, desde o nascimento prematuro até os 3 a 4 meses de idade corrigida, em que as modificações corporais ocorrem de forma rápida e podem se refletir ao longo da infância e da vida adulta, merece uma atenção dos pesquisadores e clínicos que cuidam dos RNPT durante e após a alta da UTIN. Sendo assim, uma nutrição adequada no período de crescimento neonatal e no período imediatamente após a alta hospitalar, é de extrema importância tanto para proteção de doenças metabólicas, como para um melhor desenvolvimento (6)(13)(71).

#### 4.5.3. Composição corporal de recém-nascidos pré-termo no período pré-escolar e escolar

Os estudos sobre a composição corporal em crianças na idade pré-escolar e escolar apresentam resultados conflitantes na literatura, o que pode ser explicado, pela utilização de diferentes metodologias de pesquisa, como por exemplo, diferentes idades gestacionais ao nascimento, diferentes técnicas de avaliação da composição corporal, *Follow-up* de curta duração, dentre outros (33).

O estudo realizado por *Scheurer et al*, avaliou a composição corporal de crianças menores que 35 semanas de idade gestacional e AIG, pela técnica de pletismografia por deslocamento de ar, e demonstrou que apesar dos RNPT apresentarem menor massa livre de gordura e maior percentual de gordura na idade corrigida de termo quando comparados com os recém-nascidos a termo, essas diferenças não se mantiveram aos 3 meses de idade corrigida, e nem posteriormente na idade pré-escolar (4 anos). Entretanto, o acréscimo de massa livre de gordura (gramas/semana), nos RNPT, nos primeiros 3 meses de idade corrigida apresentou associação positiva com a massa livre de gordura na idade pré-escolar (12).

*Bortolotto et al*, em um estudo com 3 coortes de nascimentos em Pelotas, com diferentes grupos de idade gestacional, evidenciaram uma menor massa de gordura e de massa livre de gordura aos 6 anos de idade e maior massa de gordura aos 30 anos de idade entre meninos que nasceram pré-termo quando comparados aos que nasceram a termo. O estudo sugere uma associação da prematuridade com o aumento da adiposidade na vida adulta (15). *Gianni et al* também observaram que meninos nascidos muito pré-termo ou com muito baixo peso, aos 5 anos de idade, apresentaram a massa livre de gordura e o índice de massa livre de gordura menores do que os nascidos a termo (14). Diferente desses achados, *Fewtrell et al* relataram um menor índice de massa de gordura corporal,

nas crianças nascidas pré-termo quando comparadas com as que nasceram a termo aos 8 a 12 anos, mas não encontraram diferença no índice de massa livre de gordura (18)(33).

Também, *Forsum et al* em um estudo realizado na Suécia, avaliaram a composição corporal de crianças aos 4 anos de idade, nascidas pré-termo, através da pletismografia por deslocamento de ar. As meninas, nascidas menores que 32 semanas, apresentaram menor massa de gordura e massa livre de gordura quando comparadas as nascidas a termo. Entretanto, os meninos muito pré-termo, apresentaram menor massa de gordura que os a termo, mas não houve diferença na massa livre de gordura (17).

*Stigson et al*, em um estudo para avaliar a saúde óssea e composição corporal de crianças nascidas pré-termo, na idade de 4 anos, utilizaram a técnica de DEXA, e observaram a menor massa magra nos nascidos pré-termo em comparação com os nascidos a termo e não foram encontradas diferenças na avaliação da massa óssea entre ambos os grupos (72)

O estudo de *Pzifer et al*, acompanhou uma coorte de RNPT, do nascimento aos 4 anos de idade, com objetivo de avaliar a associação entre a composição corporal no início da vida com desfechos a longo prazo no neurodesenvolvimento, e desfechos metabólicos (elevação da pressão arterial). O neurodesenvolvimento foi avaliado através da velocidade de processamento, que se relacionada com a integridade das vias sinápticas e mielinização do SNC. Neste estudo foi evidenciada a associação entre o ganho de massa livre de gordura, entre a idade do termo e 4 meses de idade corrigida, e a massa livre de gordura aos 4 meses de idade corrigida com o melhor desempenho na velocidade de processamento aos 4 meses de vida. Estes autores evidenciaram uma associação do ganho de massa livre de gordura durante a internação hospitalar, com a velocidade de processamento aos 4 anos de idade. Também foi observado que o ganho de massa de

gordura entre o termo e 4 meses de idade corrigida se associou positivamente com o aumento da pressão arterial sistólica aos 4 anos de idade (9).

Desta forma, a trajetória da composição corporal de RNPT, especialmente nos primeiros 3 a 4 meses de vida, é considerada como um período sensível para o ganho de massa livre de gordura. Portanto, estudos longitudinais de longo prazo são necessários para avaliar a trajetória da composição corporal durante a infância até a vida adulta e sua relação com possíveis desfechos metabólicos, cardiovasculares e no neurodesenvolvimento (4)(9)(12)

#### **4.6. Condições clínicas associadas a síndrome metabólica pediátrica**

A síndrome metabólica é uma condição clínica, que corresponde a um conjunto de fatores de risco para o diabetes tipo 2 e para as doenças cardiovasculares, sendo estes: obesidade central, hipertensão arterial, hiperglicemia e dislipidemia (aumento de triglicerídeos e diminuição do colesterol HDL) (73)(74)(75). Nos adultos o diagnóstico é definido por pelo menos 3 dos 5 fatores de risco, no entanto, a síndrome metabólica em crianças e adolescentes não possui uma definição aceita universalmente, tornando o seu diagnóstico diferente entre autores que descrevem sobre o tema (62)(75)(76)(77).

Diante de uma capacidade metabólica reduzida e um ambiente obesogênico durante a infância, as crianças nascidas PIG, que apresentaram um rápido ganho de peso corporal podem evoluir com maior escore Z do IMC, maiores níveis do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (insulin like growth factor 1 - IGF-1) e maiores níveis de glicose em jejum, aos 4 a 9 anos de vida, quando comparadas as que evoluíram seguindo adequadamente as curvas de crescimento. Desta forma estas crianças apresentam maiores riscos para desenvolverem doenças metabólicas ao longo da vida (6)(7).



Estudo brasileiro populacional evidenciou uma prevalência de 10 a 23,5% de dislipidemias em crianças e adolescentes (78). A elevação da concentração sanguínea de colesterol total e do colesterol LDL são precursores de aterosclerose e doenças coronarianas cardíacas. *Posod et al*, em um estudo realizado na Áustria, evidenciaram que crianças na idade pré-escolar, nascidas com menos de 32 semanas de idade gestacional, apresentaram níveis de colesterol total, colesterol LDL e colesterol HDL mais altos, quando comparadas com crianças nascidas a termo (79). Na revisão sistemática e metanálise realizada por *Parkinson e al*, foi observado aumento do colesterol LDL em adultos jovens nascidos pré-termo e uma maior pressão arterial sistólica nas mulheres nascidas pré-termo (80).

A revisão sistemática e metanálise realizada por *Jong et al*, sugere a associação entre RNPT de muito baixo peso e maior pressão arterial sistólica na idade adulta (81). O estudo de *Heidemann et al*, com 214 RNPT e de muito baixo peso evidenciou que 57,5% destas crianças apresentavam hipertensão arterial aos 2 anos de idade corrigida (74).

Os mecanismos fisiopatológicos que relacionam o baixo peso de nascimento e a hipertensão arterial futura, são múltiplos e complexos, e envolvem os sistemas renais, neuroendócrino e vasculares, que podem ter sido comprometidos pela capacidade metabólica reduzida. A redução do número de néfrons, alteração do sistema renina-angiotensina-aldosterona, níveis de cortisol aumentados, alterações estruturais dos vasos, rarefação microvascular e disfunção endotelial são os fatores implicados nesta fisiopatologia (82).

Portanto, os RNPT, PIG e os de baixo peso ao nascer, assim como uma trajetória do crescimento e composição corporal evidenciando uma menor massa magra, um percentual de gordura elevado e um “*catch-up growth*” acelerado, especialmente durante os primeiros 3 a 4 meses de idade corrigida, mas também nos primeiros anos de vida são

fatores que contribuem para as condições clínicas relacionadas a síndrome metabólica ao longo da vida (80) .

## **5. Método**

### **5.1 Desenho do estudo**

Trata-se de uma coorte de seguimento de RNPT admitidos na UTIN do IFF/Fiocruz, desde 2012 (“Coorte Pré-Crescer”). Após a alta hospitalar, as crianças continuam o acompanhamento no ambulatório de seguimento deste Instituto (*Follow-up* da neonatologia) com consultas mensais durante o primeiro ano de idade corrigida, depois trimestrais no segundo ano de idade corrigida e semestrais após o terceiro ano.

### **5.2 População e amostra:**

No presente estudo foram incluídas as crianças entre 4 e 7 anos, que nasceram com idade gestacional menor que 32 semanas ou peso inferior a 1500g, egressas da UTIN do IFF/Fiocruz, sem malformação congênita, síndrome genética, exposição a infecção congênita do grupo TORCH (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e sífilis), ao Zika vírus e ao vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Foram excluídas as crianças que apresentaram no período neonatal: hemorragia intracraniana grau III e IV, comprometimento neurológico grave, displasia broncopulmonar (necessidade de oxigênio suplementar às de 36 semanas de idade gestacional corrigida)(83), persistência do canal arterial com indicação cirúrgica, enterocolite necrosante (estágios 2 e 3 de acordo com a classificação de Bell)(84), uso de nutrição parenteral exclusiva por mais que 7 dias, cirurgia gastrointestinal, isoimunização Rh. O comprometimento neurológico grave que impossibilitou a realização da pletismografia, entre 4 e 7 anos, também foi um critério de exclusão durante o seguimento. Essas crianças participaram da primeira etapa do estudo da “Coorte Pré-Crescer”, etapa que englobou o período neonatal e os primeiros meses de vida, e

continuam sendo acompanhadas no ambulatório de *Follow-up* da neonatologia deste Instituto.

O presente estudo considerou uma amostra de conveniência com as crianças da “Coorte Pré-Crescer” que estiveram presentes nas consultas do ambulatório de *Follow-up* da neonatologia entre 4 e 7 anos de idade.

### **5.3 Variáveis:**

O estudo abrange o acompanhamento dos RNPT em 3 momentos: na idade corrigida do termo (fase 1), aos 3 meses de idade corrigida (fase 2) e entre 4 e 7 anos (fase 3).

Na fase 1 e fase 2, as variáveis do estudo foram coletadas anteriormente durante a primeira etapa da pesquisa da “Coorte Pré-Crescer” e, a fase 3 incluiu estas crianças entre 4 e 7 anos.

A idade gestacional ao nascimento foi calculada, preferencialmente utilizando a ultrassonografia de primeiro trimestre e a data da última menstruação materna de certeza e, em caso destes dados não estarem disponíveis, a avaliação pelo método de *Ballard* (85). A idade gestacional foi corrigida no decorrer do estudo pelo acréscimo de semanas de vida pós-natal e considerando 40 semanas como a idade do termo.

Para a classificação do peso para idade gestacional, foi utilizada a curva de crescimento de *Fenton & Kim* (2013) (46), específica para sexo e idade gestacional. Os recém-nascidos com o peso de nascimento menor que o percentil 10 (score Z do peso para idade gestacional  $< -1,28$ ) foram considerados PIG, e aqueles com o peso de nascimento maior ou igual ao percentil 10 e menor que o percentil 90 (score Z do peso para idade gestacional  $-1,28$  e  $+ 1,28$ ) como AIG.

As variáveis com os dados do crescimento e da composição corporal foram analisadas no termo e aos 3 meses de idade corrigida e entre 4 e 7 anos de vida.

As medidas antropométricas para avaliar o crescimento foram: peso, comprimento / estatura, perímetro cefálico e IMC

O peso (em gramas) foi aferido através da balança de alta precisão acoplada ao equipamento Pea Pod<sup>®</sup>, nas idades corrigidas do termo e 3 meses e o equipamento Bod Pod<sup>®</sup> na idade de 4 a 7 anos (*COSMED<sup>®</sup>, Ltd*) (53).

O comprimento (em centímetros) na idade corrigida do termo foi realizado utilizando uma régua antropométrica específica de alta precisão (1 mm), idealizado e confeccionado pela USP de Ribeirão Preto. Para os lactentes com 3 meses de idade corrigida, foi utilizada a régua antropométrica padronizada pela Sociedade Brasileira de Pediatria. As medidas foram realizadas com a criança deitada sobre uma superfície plana, o avaliador posiciona a cabeça da criança na base fixa da régua enquanto outro avaliador estende as suas pernas até a base móvel dela. A avaliação da estatura (em centímetros) na idade de 4 a 7 anos foi realizada através do estadiômetro acoplado na balança antropométrica *Filizola<sup>®</sup>*, com precisão de 0,5 cm. Para esta avaliação, a criança fica descalça, no centro do estadiômetro com a cabeça livre de adereços, de pé, e ereta, olhando para um ponto fixo na altura dos olhos e com os braços estendidos ao longo do corpo (47).

O perímetro cefálico (em centímetros) foi aferido nas idades corrigidas de termo e 3 meses, utilizando uma fita métrica inextensível, ajustada à cabeça do lactente, anteriormente na região supraorbitária, e posteriormente sobre a proeminência occipital, onde foi registrado o maior perímetro obtido.

O IMC foi calculado a partir da divisão do peso (kg) pelo comprimento/estatura ao quadrado (metro).

Os escores Z do peso, comprimento/estatura, perímetro cefálico e IMC para idade e sexo foram utilizados na avaliação do crescimento. O cálculo dos escores Z, foi realizado através das curvas de referência da Organização Mundial de Saúde (OMS) através do Programa *Anthros WHO* (versão 3.2.2) e *Athros WHO plus* (44).

Para avaliação da composição corporal, as variáveis utilizadas foram: massa livre de gordura, massa de gordura, percentual de massa livre de gordura e, percentual de gordura corporal total.

A técnica de pletismografia por deslocamento de ar, com o equipamento PEA POD<sup>®</sup> (Infant Body Composition System, LMI, Concord, CA) foi utilizada nas idades do termo e 3 meses de idade corrigida, e com o equipamento BOD POD<sup>®</sup> (Cosmed) na idade entre 4 e 7 anos. Esta técnica é considerada não invasiva e demanda um tempo médio de 2 a 5 minutos, a criança precisa estar com touca e roupa de banho, dentro do equipamento calibrado previamente e com a temperatura ajustada.

A pletismografia utiliza os princípios da densitometria corporal sendo considerada precisa e um bom método de referência na avaliação seriada para estimar a massa livre de gordura, massa de gordura, percentual de massa livre de gordura e, percentual de gordura corporal total nos RNPT (58)(86).

A composição corporal é estimada, através dos modelos de equação apresentados por Fomon (Pea Pod<sup>®</sup>) (62) e Lohman (BodPod<sup>®</sup>) (61), utilizando o software do *Body Composition Tracking System*.

A partir dos valores de massa livre de gordura e massa de gordura é possível calcular os índices de massa livre de gordura (IMLG) e de massa de gordura (IMG), dividindo estes valores (kg) pela estatura ao quadrado (metro):  $IMLG = MLG/E^2$  e  $IMG = MG/E^2$ .

Também foi avaliado o ganho da massa livre de gordura, da massa de gordura, do percentual de massa livre de gordura, e do percentual de massa de gordura entre as idades corrigidas do termo e 3 meses, sendo calculada pela diferença dos valores entre estas medidas realizadas aos 3 meses de idade corrigida pelos valores encontrados no termo, com o objetivo de avaliar o ganho neste período [exemplo: ganho de massa livre de gordura = massa livre de gordura aos 3 meses de idade corrigida (g) - massa livre de gordura na idade corrigida de termo (g)].

Outras variáveis do estudo foram:

- Dados maternos e gestacionais: idade materna, realização de pré-natal (mais de 6 consultas), gestação gemelar, presença de hipertensão arterial, diabetes mellitus, alteração no Doppler fetal, uso de corticóide antenatal e tipo de parto;
- Dados sociais: escolaridade da mãe (anos completos de estudo);
- Dados do nascimento: idade gestacional, Apgar, sexo, peso, comprimento e perímetro cefálico em gramas e escore Z para idade gestacional;
- Dados nutricionais: dias de nutrição parenteral, início da nutrição por via oral (em dias de vida), início da dieta plena (dias de vida em que a dieta alcançou 100Kcal/kg/dia), percentual de perda de peso do nascimento e recuperação do peso de nascimento (em dias de vida);
- Dados da internação: doença de membrana hialina, hemorragia intracraniana grau I e II, retinopatia da prematuridade, tempo de oxigenioterapia e tempo de internação hospitalar;
- Variáveis do seguimento ambulatorial: dados do aleitamento materno - leite materno exclusivo (duração em meses) e algum leite materno (o uso do leite materno mais fórmula láctea – duração em meses).

As medidas antropométricas e da composição corporal foram realizadas por pesquisadores treinados no laboratório de Nutrição do IFF/Fiocruz, participantes da

“Coorte Pré-Crescer”, e as variáveis perinatais e neonatais foram coletadas através de entrevistas e informações nos prontuários.

#### **5.4. Análises Estatísticas**

Os dados foram redigidos em ficha confeccionada para esta etapa da pesquisa da “Coorte Pré-Crescer”. Estes dados foram inseridos no banco de dados elaborado no programa *Epiinfo 7.02*, e as análises estatísticas foram realizadas no programa *SPSS 23*.

As análises descritivas foram utilizadas para estimar frequências de ocorrências, identificar padrões e análise de discrepâncias nos dados. Estas análises incluíram média e desvio padrão para as variáveis contínuas e proporções para as categóricas.

O teste t de Student foi utilizado para verificar as diferenças de médias das variáveis com distribuição normal e o teste qui-quadrado foi utilizado para a comparação das variáveis categóricas entre os grupos de crianças classificadas ao nascer como PIG e AIG. Portanto, estas análises foram realizadas para a comparação do crescimento e composição corporal entre crianças nascidas PIG e AIG nas idades corrigidas do termo e 3 meses e na idade entre 4 e 7 anos.

Foi realizada uma análise de regressão linear múltipla com as variáveis sendo selecionadas a partir de estudos anteriores sobre o tema estudado e, que apontavam os fatores testados como biologicamente relevantes para a variação do desfecho. As variáveis de exposição utilizadas nos modelos foram massa livre de gordura, percentual de massa de gordura corporal total, o ganho destas medidas no intervalo entre o termo e 3 meses de idade corrigida e o sexo masculino. As variáveis de desfecho ou variáveis dependentes nos modelos foram ou a massa livre de gordura ou o percentual de gordura corporal total na idade entre 4 e 7 anos.



Para todas as análises realizadas, o estudo considerou o nível de significância de 0,05.

### **5.5. Questões éticas**

O estudo da “Coorte Pré-Crescer” foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (CAAE 00754612.9.0000.5269), e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi solicitado e assinado pelos responsáveis antes do início do estudo. Todas as determinações das boas práticas clínicas em pesquisa clínica foram seguidas (Resolução 466/12 e Documento das Américas, 2005)

## **6. Resultados**

Os resultados desta tese serão apresentados em formato de dois artigos científicos, advindos da pesquisa “Estudo de afecções do período perinatal e suas consequências na mortalidade, incidência de doenças crônicas, crescimento, desenvolvimento e composição corporal de recém-nascidos pré-termos” - “Coorte Pré- Crescer”.

### **6.1 Primeiro artigo:**

Artigo publicado em outubro de 2022 na revista Early Human Development  
doi: 10.1016/j.earlhumdev.2022.105659



## Body composition at 4 to 7 years of age in children born <32 weeks gestational age or 1500 g: A cohort study

Sylvia Reis Gonçalves Nehab<sup>a,\*</sup>, Letícia Duarte Villela<sup>b</sup>, Fernanda Valente Mendes Soares<sup>b</sup>, Andrea Dunshee de Abranches<sup>b</sup>, Saint-Clair Gomes Junior<sup>b</sup>, Maria Elisabeth Lopes Moreira<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Instituto Fernandes Figueira, Avenida Rui Barbosa 716- Flamengo, Rio de Janeiro CEP 22250020, RJ, Brazil

<sup>b</sup> Instituto Fernandes Figueira – Fiocruz, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Preterm infants  
Body composition  
Growth  
Small for gestational age  
Metabolic syndrome

### ABSTRACT

**Background:** Small for gestational age preterm infants show differences in body composition when compared to those appropriate for gestational age at term, which have consequences on metabolism.

**Aim:** To compare growth and body composition of children born small and appropriate for gestational age between 4 and 7 years.

**Method:** A Cohort of small and appropriate for gestational age infants <32 weeks or 1500 g were followed at term and 3 months corrected ages and at 4 to 7 years. Body composition assessment by air displacement plethysmography and anthropometry were performed at all moments. Differences between the two groups were assessed using t-student and Chi-square tests.

**Results:** Ninety-four infants were included at term (26 small and 68 appropriate for gestational age); 88 at 3 months (24 small and 64 appropriate for gestational age) and 47 between 4 and 7 years (11 small and 36 appropriate for gestational age). At term, small for gestational age infants had lower fat-free mass, fat mass, weight and length compared with those appropriate for gestational age ( $p < 0.001$ ). At 3 months, fat-free mass (grams) remained lower in small for gestational age group ( $p < 0.001$ ). Between 4 and 7 years, body composition and anthropometry were similar between the groups.

**Conclusion:** Between 4 and 7 years, children born small and appropriate for gestational age had similar body composition. New long-term longitudinal studies are necessary to understand the influence of fat-free mass and fat mass in the first months of age on body composition throughout life.

### 1. Introduction

The Developmental Origin of Health and Disease concept (DOHaD) proposes that when a fetus is exposed to an adverse intrauterine environment (e.g., inadequate nutrition), it develops adaptations to stay alive and further to survive in a similar environment in the future [1–4]. Corroborating this hypothesis, studies have shown that preterm newborns who are small for gestational age may have a higher predisposition to obesity, metabolic and cardiovascular diseases throughout life [5–7].

It is important to emphasize that these adaptations may be perceptible at beginning of life, and when infants born prematurely also tend to deposit, as a physiological event, more body fat during extrauterine growth than a healthy fetus at the same postconceptional age [8]. A

systematic review published in 2020, including 138 articles, observed a body fat percentage about 1.5 times higher in infants born prematurely at term corrected age than in infants born at term (16 vs. 11 %,  $p < 0.001$ ) [9]. However, Manapurath & Gadapani (2022) described in a systematic review published in 2022, which included 18 studies of preterm and term infants, that those born with intrauterine growth restriction or small for gestational age (SGA) did not show the recovery of fat-free mass and fat mass (catch up) in the first 6 months of age, maintaining lower values when compared to infants born appropriate for gestational age (AGA) [10].

The aim of this article was to analyze the influence of being SGA on body composition at 4 to 7 years of age, of children born <32 weeks gestational age or birth weight lower than 1500 g.

**Abbreviations:** SGA, small for gestational age; AGA, appropriate for gestational age; ICU, Intensive care unit.

\* Corresponding author.

**E-mail address:** [sylvia.nehab@iff.fiocruz.br](mailto:sylvia.nehab@iff.fiocruz.br) (S.R.G. Nehab).

<https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2022.105659>

Received 6 July 2022; Received in revised form 16 August 2022; Accepted 17 August 2022

Available online 19 August 2022

0378-3782/© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 2. Method

### 2.1. Study design, setting, and participants

The "Pre-Crescer Cohort" study, was approved by the Research Ethics Committee of the Instituto Nacional em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF) (CAAE 00754612.9.0000.5269) and with Informed Consent signed by all study participants. This cohort includes preterm newborns <32 weeks of gestational age or birth weight below 1500 g, admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of IFF/Fiocruz in the period from 2012 to 2016, without congenital malformation, genetic syndrome, exposure to congenital infection of the TORCH group (toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes, and syphilis), Zika virus and human immunodeficiency virus (HIV). For this study, the inclusion of participants occurred at term corrected age. After hospital discharge, the children were assisted at a followed-up clinic program at the same institute. Body composition assessments were performed at the time of term, at 3 months of corrected age, and at preschool or school ages (between 4 and 7 years).

The infants who developed neonatal intracranial hemorrhage III and IV, severe neurological impairment, bronchopulmonary dysplasia (need for supplemental oxygen beyond 36 weeks of corrected gestational age), patent ductus arteriosus with surgical indication, necrotizing enterocolitis (stages 2 and 3 according to Bell's classification), use of exclusive parenteral nutrition for >7 days, gastrointestinal surgery and Rh immunization were excluded from the study.

### 2.2. Variables

The preterm infants were classified as appropriate for gestational age (AGA) if their birth weight was between the 10th percentile and 90th percentile or small for gestational age (SGA) if their birth weight was less than the 10th percentile, according to Fenton & Kim (2013) growth chart [11].

Gestational age was based on the first-trimester ultrasound exam and/or the last menstrual period. Gestational age was corrected during the study by the addition of postnatal weeks and considering 40 weeks as the term corrected age.

Anthropometric measurements of weight, length, head circumference and body mass index (BMI) were assessed at term and 3 months corrected ages, and between 4 and 7 years. The respective Z scores for age and sex were also calculated using the chart of World Health Organization [12]. Weight was measured by a high-precision scale (0.01 kg) attached to the plethysmograph. The length, at the term corrected age, was measured by a standardized anthropometric ruler in the lying position and, later the height was measured by a stadiometer in the standing position. Head circumference was measured using an inextensible millimeter tape.

Body composition (fat mass and fat-free mass in grams and percentage) was assessed by air displacement plethysmography with the PEA POD Infant Body Composition System equipment at term and 3 months of corrected ages, and with the BOD POD Body Composition System equipment (COSMED Inc., CA, USA) at 4 and 7 years of age. Plethysmography uses the principles of body density and is considered a good reference method in serial evaluation to estimate total adiposity, fat-free mass, and fat mass in the preterm infant [13,14]. Body composition was calculated using the models presented by Fomon (Pea Pod) [15] and Lohman (Bod Pod) [16], using the Body Composition Tracking System software. The evaluations were performed by trained researchers.

Fat mass and fat-free mass indices were also calculated by dividing both fat mass and fat-free mass by height squared.

The body composition trajectory between the term and 3 month corrected ages was calculated according to the difference between the measurements at 3 months and the term, to assess the gain in this period.

Maternal, gestational, and infant variables were also collected to

describe the population, including maternal age, years of study, prenatal care (minimum of 6 prenatal visits), type of delivery, presence of fetal Doppler alteration, multiple pregnancies, gestational arterial hypertension, gestational diabetes mellitus, use of corticosteroids, newborn gender, Apgar score, weight, length, and head circumference at birth (evaluated by the Fenton & Kim (2013) growth chart) [11].

Data from the neonatal ICU admission: hyaline membrane disease, intracranial hemorrhage grade I and II, prematurity retinopathy, NPT days, the start of oral feeding, reach full diet (days of life when oral feeding reaches 100Kcal/kg), percentage of birth weight loss, birth weight recovery day, oxygen therapy days, and hospital stay days, were collected from the medical records.

### 2.3. Data recording and statistical analysis

The data were entered into the study's specific clinical chart and recorded in a database created in EpiINFO. All analyses were performed in SPSS® v23 considering a 0.05 significance level to identify statistically significant differences. Descriptive statistics included means and standard deviation for continuous variables and proportions for categorical variables. To compare between preterm SGA and AGA at term and 3 months corrected age and at 4 and 7 years, the t-student test was used to evaluate statistically significant differences for continuous variables and the Chi-square test for categorical variables.

## 3. Results

Ninety-four preterm infants were enrolled in the study at term corrected age, 26 were SGA and 68 AGA. At 3 months corrected age, 24 SGA and 64 AGA were assessed, because 6 children did not attend the follow-up visit. Between 4 and 7 years, body composition assessment was performed on 47 children, 11 SGA and 36 AGA.

Approximately 75 % of the deliveries were C-sections and 58 % were multiple births. Also, 30 % of the pregnant women presented gestational hypertension and the fetal doppler exam with fetal centralization was more prevalent in the SGA group (83 %). The mean gestational age of SGA newborns was higher than AGA newborns (32 weeks × 29 weeks) and the birth weight and Z score for weight, length and head circumference were lower in SGA than in AGA preterm. During the neonatal ICU stay, AGA newborns had a higher percentage of weight loss and a longer time to recover birth weight when compared to SGA ( $p < 0.05$ ) (Table 1).

At term corrected age, SGA preterm infants were lighter, shorter and had smaller head circumference than the AGA preterm infants ( $p < 0.001$ ). At this moment, SGA preterm infants had less fat-free mass and less fat mass, when compared to AGA preterm. However, at 3 months of corrected age only fat-free mass in gram and index remained lower in the SGA preterm infants ( $p < 0.001$ ). The body composition trajectory between the term and 3 months corrected ages showed a significant gain in fat percentage among SGA preterm infants, with a 1.6-fold increase compared to AGA preterm infants (Table 2).

Between 4 and 7 years of age, with a mean age of 5.5 years, the fat-free mass and fat mass and anthropometry were similar between the groups of preterm infants classified as SGA and AGA at birth (Table 3). Furthermore, there were no differences in anthropometry and body composition between gender at preschool age. The girls presented an average weight and height of 17,127 g ( $\pm 4961$ ) and 110,0 cm ( $\pm 7.5$ ), while the boys were 18,471 g ( $\pm 5649$ ) and 112,8 cm ( $\pm 8,0$ ) respectively ( $p$ -value 0.387 and 0.216 respectively). Regarding body composition the fat-free mass and fat mass were 14,856 g ( $\pm 3025$ ) and 3263 g ( $\pm 2008$ ) in girls and 15,808 g ( $\pm 3327$ ) and 3498 g ( $\pm 2183$ ) in boys respectively ( $p$ -value 0.340 and 0.719 respectively).

## 4. Discussion

The present study showed that between 4 and 7 years of age, children

**Table 1**  
“Pré-Crescer” cohort: Differences between small for gestational age (SGA) and appropriate for gestational age (AGA) preterm infants at birth.

Variables (n total = 94)	SGA (n = 26)		AGA (n = 68)		P value
	%	Mean (SD)	%	Mean (SD)	
<b>Maternal and gestational</b>					
Maternal age (years)		30 (±8)		26 (±8)	0.084
Maternal education (years)		10 (±2)		10 (±3)	0.919
Prenatal (%)	64.7		41.6		0.117
Cesarian section (%)	96.1		69.1		0.006
Doppler abnormalities (%)	83.3		14.2		0.001
Multiple pregnancies (%)	50.0		61.7		0.300
Gestational hypertension (%)	36.0		26.9		0.403
Gestational diabetes (%)	4.0		7.9		0.509
Corticosteroids use (%)	88.0		92.0		0.550
<b>Neonatal at birth</b>					
Gender male (%)	30.8		41.2		0.353
Gestational age (weeks)		32 (±2)		29 (±2)	0.001
Apgar score 5 min		9 (±1)		9 (±1)	0.191
Birth weight (g)		1160 (±246)		1319 (±324)	0.026
Length (cm)		38.2 (±2.8)		38.8 (±3)	0.316
Head circumference (cm)		27.9 (±2.3)		27 (2.3)	0.098
Weight Z score		-1.93 (±0.52)		-0.07 (±0.79)	0.001
Length Z score		-1.6 (±0.6)		0.1 (±0.8)	0.001
Head circumference Z score		-1.07 (±0.72)		-0.06 (±0.83)	0.001
<b>Neonatal hospitalization</b>					
Hyaline membrane disease (%)	38.8		80.4		0.001
Intracranial hemorrhage grade I or II (%)	57.9		24.5		0.153
Prematurity retinopathy (ROP) (%)					0.165
ROP 0	96.0		83.0		
ROP 1	0.0		7.7		
ROP 2	0.0		9.5		
ROP 3	4.0		1.5		
Parenteral nutrition (days)		12 (±6)		10 (±6)	0.293
Start oral feeding (days of life)		4 (±2)		3 (±2)	0.138
Reach full diet (days of life)		18 (±5)		18 (±7)	0.614
Birth weight loss (%)		8.1 (±7.7)		13.7 (±7.1)	0.001
Birthweight recovery (days)		9 (±5)		17 (±6)	0.001
Oxygen therapy (days)		8 (±15)		14 (±17)	0.120
Hospitalization days		41 (±17)		48 (±20)	0.134

born preterm small and appropriate for gestational age had similar body composition. However, SGA, early in life, between the term corrected age and 3 months, maintained lower fat-free mass than those AGA, a period considered critical for repercussions throughout life.

Studies reveal controversial results when comparing body composition at school ages between preterm and term children. *Scheurer et al*, showed a lower fat-free mass and higher fat percentage in preterm infants at term corrected age when compared to term infants, but observed no difference in body composition at 3 to 4 months and at 4 years of age [17]. *Gianni et al*, evidenced that lower fat-free mass among preterm infants at term corrected age was maintained in boys at 5 years of age when compared to their term-born peers [18]. *Bortolotto et al*, also noted that boys born <33 weeks gestational age and boys classified as SGA had lower fat-free mass index values at 6 years of age than those born at term [19]. *Fewtrell et al* evidenced lower fat mass index and similarity in fat-free mass index in children aged 8 to 12 years born prematurely

**Table 2**  
Comparison of anthropometry and body composition between small for gestational age (SGA) and appropriate for gestational age (AGA) preterm infants at term corrected age, 3 months corrected age and between these (body composition trajectory).

Term corrected age (n = 90)	SGA (n = 26)		AGA (n = 64)		p value
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	
Weight (g)	2287 (±419)	2908 (±631)	0.001		
Length (cm)	44.86 (±2.65)	48.01 (±3.12)	0.001		
Head circumference (cm)	33.42 (±1.65)	34.81 (±2.08)	0.003		
Weight Z score	-2.67 (±0.91)	-1.32 (±1.15)	0.001		
Length Z score	-2.41 (±0.97)	-1.16 (±1.06)	0.001		
Head circumference Z score	-0.85 (±1.04)	0.00 (±1.17)	0.001		
Fat mass (g)	234 (±152.43)	429 (±249.84)	0.001		
Fat-free mass (g)	2072 (±330)	2493 (±430)	0.001		
Fat mass (%)	9.76 (±4.76)	13.88 (±5.42)	0.001		
Fat-free mass (%)	90.24 (±4.76)	86.11 (±5.42)	0.001		
Fat mass index (kg fat mass/m <sup>2</sup> )	1.13 (±0.63)	1.78 (±0.86)	0.001		
Fat-free mass index (kg fat free mass/m <sup>2</sup> )	10.22 (±0.74)	10.71 (±0.82)	0.012		
<b>3 months corrected age (n = 88)</b>					
Weight (g)	5104 (±612.65)	5801 (±936.33)	0.001		
Length (cm)	57.07 (±2.30)	59.65 (±2.58)	0.001		
Head circumference (cm)	39.67 (±1.32)	40.60 (±1.92)	0.032		
Weight Z score	-1.45 (±0.90)	-0.57 (±1.16)	0.001		
Length Z score	-1.28 (±0.99)	-0.24 (±1.07)	0.001		
Head circumference Z score	-0.23 (±1.17)	0.37 (±1.40)	0.058		
Fat mass (g)	1197 (±299.45)	1356 (±456.41)	0.119		
Fat-free mass (g)	3905 (±414.60)	4445 (±582.28)	0.001		
Fat mass (%)	22.86 (±5.24)	23.27 (±3.87)	0.732		
Fat-free mass (%)	76.72 (±3.87)	77.13 (±5.24)	0.732		
Fat mass index (kg fat mass/m <sup>2</sup> )	3.65 (±0.80)	3.75 (±1.10)	0.687		
Fat-free mass index (kg fat free mass/m <sup>2</sup> )	11.96 (±0.71)	12.44 (±0.98)	0.032		
<b>Body composition trajectory - difference between 3 months and term</b>					
Fat mass (g)	964.75 (±298.367)	907.44 (±421.92)	0.547		
Fat-free mass (g)	1841.12 (±358.10)	1931.68 (±426.57)	0.363		
Fat mass (%)	13.51 (±5.44)	8.68 (±6.35)	0.002		

compared to those born at term [20]. The study by *Darendeliler et al*, observed no difference at the age of 4 to 5 years in body composition when comparing between children who were born preterm and full-term, both SGA and AGA [21]. However, we did not find in the literature a study on the difference in body composition at preschool and school ages between children born preterm SGA and AGA.

Body fat gain soon after birth appears to be a physiological postnatal event resulting from an adaptive response to the extrauterine environment. This adaptation occurs at earlier gestational ages in prematurely born infants and may contribute to the higher values of fat mass and body fat percentage at term corrected age compared to term births [22]. Studies show that this increase in adiposity is not maintained and thus, preterm, and term-born infants have similar values of fat mass and percent body fat at 3 months and later ages [8,17,23].

In contrast, fat-free mass or “lean mass” gain deserves special attention, because it is related to organ growth, metabolic capacity, and improvement of neurodevelopment, and could be a “proxy” for adequate

**Table 3**  
Body composition and anthropometry between 4 and 7 years.

Body composition and anthropometry	Total (n = 47)	SGA (n = 11)	AGA (n = 36)	P valor
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	
Age (years)	5.5 (±1)			
Weight (g)	17,687 (±5243)	19,609 (±4868)	18,426 (±4055)	0.423
Height (cm)	111.1 (±7.8)	114.09 (±9.20)	112.38 (±8.12)	0.558
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	14.62 (±1.75)	14.43 (±1.69)	14.82 (±2.20)	0.648
Weight score Z	-0.57 (±1.19)	-0.62 (±1.24)	-0.56 (±1.20)	0.926
Height score Z	-0.26 (±0.98)	-0.37 (±1.00)	-0.20 (±1.00)	0.618
BMI score Z	-0.61 (±1.22)	-0.63 (±1.35)	-0.64 (±1.19)	0.979
Fat mass (g)	3364 (±2062)	3408 (±2073)	3130 (±2147)	0.708
Fat-free mass (g)	15,264 (±3154)	16,200 (±3592)	15,357 (±3095)	0.454
Fat mass (%)	17.5 (±8.6)	16.74 (±7.47)	16.25 (±9.17)	0.874
Fat-free mass (%)	82.5 (±8.6)	83.25 (±7.47)	83.7 (±9.17)	0.874
Fat mass index (fat mass (kg)/m <sup>2</sup> )	2.66 (±1.49)	2.57 (±1.45)	2.43 (±1.53)	0.786
Fat-free mass index (fat free mass (kg)/m <sup>2</sup> )	12.06 (±1.26)	12.30 (±1.34)	11.96 (±1.19)	0.435

nutrient accretion during growth at term corrected age. In addition to preterm infants having lower lean body mass values at term corrected age than term infants [8,24], those born prematurely, and SGA also have lower lean body mass values than their AGA peers. Studies of infants under 32 weeks or 1500 g have shown a greater gain in body fat percentage among those born SGA in the first 3 months of corrected age, which may reflect in part, a lower gain in lean mass in this period [25,26].

The systematic review and meta-analysis performed by Manapurath et al in 2022, which included 18 studies with term and preterm infants also reported that newborns who had intrauterine growth restriction and/or were born SGA, had developed with lower fat mass and lean mass than those without intrauterine growth restriction or appropriate for gestational age; these differences were observed until the corrected age of 6 months [9]. Lean mass recovery in these infants exposed to insufficient intrauterine growth occurs at 6 months of corrected age, according to the study by van de Lagemaat et al [27].

The theory that chronic diseases originate in the early period of human development proposes that when the fetus is exposed to an adverse intrauterine environment, resulting in insufficient or "restricted" growth, it develops adaptations to stay alive in similar environments in the future [3]. According to the theory of Wells et al, the low weight reflects a lower metabolic capacity and when a child is exposed to an environment with metabolic overload, they may exhibit a greater predisposition to long-term metabolic changes [4,6]. In addition, preterm infants often present growth failure in the postnatal period, and later undergo an accelerated "catch up", contributing to the worsening of long-term metabolic and cardiovascular risk [1,28–30].

Although the research topic is still controversial and new longitudinal studies are necessary, the period between the term and 3 to 4 months of corrected age deserves special attention because important body changes occur that are related to metabolic and neurodevelopmental outcomes [31]. The studies by Scheurer et al and Pfister et al found that higher fat mass gain between hospital discharge and 4 months of corrected age was positively associated with systolic blood pressure at 4 years of age but showed no association with body fat at preschool [17,31]. In contrast, the lower fat-free mass that very preterm infants have at term corrected age compared with those born at term

remained lower at 3 months, which implies a decreased metabolic capacity and a risk factor for both neurodevelopment and possibly adiposity [31–33].

Lower metabolic capacity and an imbalance between metabolic capacity and overload in preterm infants, especially those born with intrauterine growth restriction and SGA, may also contribute to the risk of elevated blood pressure, increased low-density lipoprotein (LDL) and lower insulin sensitivity during life [34,35].

One limitation of this study was the number of losses in the preschool/school-age group. Approximately 50 % of the children did not show up for the body composition assessment between 4 and 7 years of age, perhaps because of the occurrence of the COVID-19 pandemic in the same period at the time of this survey. Another limitation was that the sample size was calculated in the previous study [25], and the results shown in this manuscript were performed considering the total number of followed children aged 4 to 7 years from the original sample.

The evaluation of body composition of neonates, infants and children better reflect the growth and future risk of non-communicable chronic diseases when compared to anthropometric evaluation. Also, serial assessments are superior to isolated and punctual values, and it is possible to observe a trajectory of growth and body composition [17,36]. A better understanding of the gain or loss of lean mass and fat mass may provide important information, supporting better nutritional and growth management of preterm infants, during the hospital stay and after discharge (catch-up of fat-free mass) [8,37]. Long-term follow-up studies are necessary in order to provide adequate neurodevelopment and minimize possible metabolic complications.

#### Funding acquisition

FAPERJ.

#### CRediT authorship contribution statement

Conceptualization, SRGN, MELM, LDV; Methodology, SRGN, MELM, LDV, SCGJ; Software, SRGN, MELM, LDV, ADA, FVMS, SCGJ; Validation, SRGN, MELM, LDV, ADA, FVMS, SCGJ; Formal analysis, SCGJ; Investigation, SRGN, MELM, LDV, ADA, FVMS; Resources, MELM; Data Curation, SRGN, MELM, LDV, ADA, FVMS, SCGJ; Writing - Original Draft, SRGN, LDV, ADA; Writing - Review & Editing, MELM, FVMS, SCGJ; Visualization, SRGN, MELM, LDV, ADA, FVMS, SCGJ; Supervision, MELM; Project administration, SRGN, MELM, LDV. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

#### Declaration of competing interest

The authors declare no conflict of interest.

#### References

- [1] A. Lapillonne, L.J. Griffin, Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes, *J. Pediatr.* 162 (3 SUPPL.) (2013) S7–S16.
- [2] D.J. Barker, In utero programming of chronic disease, *Clin. Sci.* 95 (2) (1998) 115–128.
- [3] D.J.P. Barker, The origins of the developmental origins theory, *J. Intern. Med.* 261 (5) (2007) 412–417.
- [4] J.C.K. Wells, The thrifty phenotype: an adaptation in growth or metabolism? *Am. J. Hum. Biol.* 23 (1) (2011 Jan-Feb) 65–75.
- [5] P.D. Gluckman, M.A. Hanson, C. Cooper, K.L. Thornburg, Effect of in utero and early-life conditions and adult health and disease, *N. Engl. J. Med.* 359 (1) (2008 Jul 3) 61–73.
- [6] J.C.K. Wells, Worldwide variability in growth and its association with health: incorporating body composition, developmental plasticity, and intergenerational effects, *Am. J. Hum. Biol.* 29 (2) (2017 Mar) 1–16.
- [7] D. Goyal, S.W. Limensand, G. Ravi, Epigenetic responses and the developmental origins of health and disease, *J. Endocrinol.* 242 (1) (2019). T105–19.
- [8] T. Okada, S. Takahashi, N. Nagano, K. Yoshikawa, Y. Usukura, S. Hosono, Early postnatal alteration of body composition in preterm and small-for-gestational-age infants: implications of catch-up fat, *Pediatr. Res.* 77 (1) (2015) 136–142.

- [9] C. Hamatschek, E.I. Yousuf, L.S. Möllers, H.Y. So, K.M. Morrison, C. Fusch, et al., Fat and fat-free mass of preterm and term infants from birth to six months: a review of current evidence, *Nutrients* 12 (2) (2020) 1–10.
- [10] R.M. Manapurath, B. Gadapani, in: *Body Composition of Infants Born with Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review and Meta-Analysis* 14(5), 2022, p. 1085. Mar 4.
- [11] T.R. Fenton, J.H. Kim, A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants, *BMC Pediatr.* 20 (13) (2013 Apr) 59.
- [12] M. de Onis, A.W. Onyango, E. Borghi, C. Garza, H. Yang, WHO multicentre growth reference study group. Comparison of the World Health Organization (WHO) child growth standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference: implications for child health programmes, *Public Health Nutr.* 9 (7) (2006) 942–947.
- [13] A. Urlando, P. Dempster, S. Aitkens, A new air displacement plethysmograph for the measurement of body composition in infants, *Pediatr. Res.* 53 (3) (2003) 486–492.
- [14] P. Roggero, M.L. Gianni, O. Amato, P. Piemontese, D. Morniroli, W.W. Wong, et al., Evaluation of air-displacement plethysmography for body composition assessment in preterm infants, *Pediatr. Res.* 72 (3) (2012) 316–320.
- [15] S.J. Fomon, F. Haschke, E.E. Ziegler, S.E. Nelson, Body composition of reference children from birth to age 10 years, *Am. J. Clin. Nutr.* 35 (5 Suppl) (1982) 1169–1175.
- [16] T.G. Lohman, Applicability of body composition techniques and constants for children and youth, *Exerc. Sport Sci. Rev.* 14 (1986) 325–357.
- [17] J.M. Scheurer, L. Zhang, H.L. Gray, K. Weir, E.W. Demerath, S.E. Ramel, Body composition trajectories from infancy to preschool in children born premature versus full-term, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 64 (6) (2017) e147–e153.
- [18] M.L. Gianni, P. Roggero, P. Piemontese, L. Morlacchi, B. Bracco, F. Taroni, E. Garavaglia, F. Mosca, Boys who are born preterm show a relative lack of fat-free mass at 5 years of age compared to their peers, *Acta Paediatr.* 104 (3) (2015 Mar) e119–e123.
- [19] C.C. Bortolotto, I.S. Santos, Vaz J. Dos Santos, A. Matijasevich, A.J.D. Barros, F. C. Barros, L.P. Santos, T.N. Munhoz, Prematurity and body composition at 6, 18, and 30 years of age: Pelotas (Brazil) 2004, 1993, and 1982 birth cohorts, *BMC Public Health* 21 (1) (2021 Feb 9) 321.
- [20] M.S. Fewtrell, A. Lucas, T.J. Cole, J.C. Wells, Prematurity and reduced body fatness at 8–12 y of age, *Am. J. Clin. Nutr.* 80 (2) (2004 Aug) 436–440.
- [21] F. Darendeliler, F. Bas, R. Bundak, S.K. Eryilmaz, S. Aki, N. Eskiuyurt, Insulin resistance and body composition in preterm born children during prepubertal ages, *Clin. Endocrinol.* 68 (2008) 773–779.
- [22] B. Kolerzko, F.-C. Chean, M. Domellof, B.B. Poindexter, N. Vain, J.B. van Goudoever, Nutritional care of preterm infants. Scientific basis and practical guidelines, *World Rev. Nutr. Diet.* 122 (2021) 12–13. Karger.
- [23] P. Roggero, M. Gianni, N. Liotto, P. Piemontese, F. Mosca, Late preterm infants' growth and body composition after discharge, *Ital. J. Pediatr.* 40 (Suppl 2) (2014) A27.
- [24] M.J. Johnson, S.A. Wootton, A.A. Leaf, A.A. Jackson, Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis, *Pediatrics* 130 (3) (2012) e640–e649.
- [25] L.D. Villela, M.D.B.B. Meio, S.C.S. Gomes Junior, A.D. Abranches, F.V.M. Soares, M.E.L. Moreira, Body composition in preterm infants with intrauterine growth restriction: a cohort study, *J. Perinat. Med.* 46 (7) (2018 Sep 25) 804–810.
- [26] P. Roggero, M.L. Gianni, N. Liotto, F. Taroni, A. Orsi, O. Amato, et al., Rapid recovery of fat mass in small for gestational age preterm infants after term, *PLoS One* 6 (1) (2011) 1–7.
- [27] M. Van De Lagemaat, J. Rotteveel, H.N. Lafeber, M.M. Van Weissenbruch, Lean mass and fat mass accretion between term age and 6 months post-term in growth-restricted preterm infants, *Eur. J. Clin. Nutr.* 68 (11) (2014) 1261–1263.
- [28] T.R. Fenton, B. Cormack, D. Goldberg, R. Nasser, B. Alshaiikh, M. Eliasziw, et al., "Extrauterine growth restriction" and "postnatal growth failure" are misnomers for preterm infants, *J. Perinatol.* 40 (5) (2020) 704–714.
- [29] D.L. Goldberg, P.J. Becker, K. Brigham, S. Carlson, L. Fleck, L. Gollins, et al., Identifying malnutrition in preterm and neonatal populations: recommended indicators, *J. Acad. Nutr. Diet.* 118 (9) (2018) 1571–1582.
- [30] L.D. Villela, M.D.B.B. Meio, V.M. Fonseca, A.D. Abranches, S.C. Gomes Junior, A.C. Costa, et al., Growth and body composition of preterm infants less than or equal to 32 weeks: cohort study, *Early Hum. Dev.* 117 (2018 Feb) 90–95.
- [31] K.M. Pfister, L. Zhang, N.C. Miller, E.C. Ingolfsland, E.W. Demerath, S.E. Ramel, Early body composition changes are associated with neurodevelopmental and metabolic outcomes at 4 years of age in very preterm infants, *Pediatr. Res.* 84 (5) (2018) 713–718.
- [32] M.L. Gianni, P. Roggero, A. Orsi, P. Piemontese, F. Garbarino, B. Bracco, et al., Body composition changes in the first 6 months of life according to method of feeding, *J. Hum. Lact.* 30 (2) (2014) 148–155.
- [33] A. Frondas-Chauty, L. Simon, C. Flamant, M. Hanf, D. Darmaun, J.C. Rozé, Deficit of fat free mass in very preterm infants at discharge is associated with neurological impairment at age 2 years, *J. Pediatr.* 196 (2018) 301–304.
- [34] J.R.C. Parkinson, M.J. Hyde, C. Gale, S. Santhakumaran, N. Modi, Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis, *Pediatrics* 131 (4) (2013) e1240–e1263.
- [35] R. Tinnion, J. Gillone, T. Cheetham, N. Embleton, Preterm birth and subsequent insulin sensitivity: a systematic review, *Arch. Dis. Child.* 99 (4) (2014) 362–368.
- [36] R.W.J. Leunissen, P. Oosterbeek, L.K.M. Hol, A.A. Hellingman, T. Stijnen, A.C. S. Hokken-Koelega, Fat mass accumulation during childhood determines insulin sensitivity in early adulthood, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93 (2) (2008) 445–451.
- [37] S.E. Ramel, H.L. Gray, E. Christiansen, C. Boys, M.K. Georgieff, E.W. Demerath, Greater early gains in fat-free mass, but not fat mass, are associated with improved neurodevelopment at 1 year corrected age for prematurity in very low birth weight preterm infants, *J. Pediatr.* 173 (2016) 108–115.

## 6.2 Segundo artigo

Title: Association of preterm infant's body composition in the first 3 months of life and preschool age

Running Head: Body composition in children born very preterm

Sylvia Reis Gonçalves Nehab, Leticia Duarte Villela, Fernanda Valente Mendes Soares, Andrea Dunshee de Abranches, Saint-Clair Gomes Junior, Maria Elisabeth Lopes Moreira

Sylvia Reis Gonçalves Nehab: Corresponding author

[sylvia.nehab@gmail.com](mailto:sylvia.nehab@gmail.com)

Instituto Fernandes Figueira- Fiocruz

Avenida Rui Barbosa 716- Flamengo

Rio de Janeiro- RJ

Brazil

CEP 22250020



What is already known about this subject?

- Preterm infants have a deficit in fat-free mass and high adiposity at term equivalent age compared to full-term infants.
- Fat-free mass reflects metabolic capacity throughout life.
- The first 3 months of life are a sensitive period for the risk of metabolic syndrome.
- Body composition studies in children born preterm at preschool and school ages are controversial in literature.

What are the new findings in this manuscript?

- The fat-free mass at preschool and school ages has association with fat-free mass in the first 3 months of corrected age.
- % Fat mass at term equivalent age has a negative association with fat-free mass at preschool age.
- New long term longitudinal studies are necessary to understand the trajectory of body composition in children born very preterm.

How might the results change the direction of research or the focus of clinical practice?

- Longitudinal assessment of body composition in children born preterm helps to understand fat-free mass gain and contributes to the promotion of nutritional strategies. It also provides a focus on the trajectory of growth quality in the first months of life and promotes a better understanding of extrauterine growth definitions. In this way, the study enables the prevention of metabolic syndrome and obesity throughout life in a risk group, such as very preterm or low birth weight infants.

**Abstract:**

Introduction: very preterm infants have fat-free mass deficit in the first months of life compared to full-term, which increases the risk of future metabolic diseases.

Aim: evaluate the association of body composition at term equivalent age and in the first 3 months of life, and male gender with fat-free mass and % fat mass at 4 to 7 years.

Method: cohort with children born under 32 weeks gestational age or less than 1500g. Body composition assessment by air displacement plethysmography and anthropometry were performed at term, 3 months corrected ages and 4 to 7 years. Multiple linear regression analysis was used to observe the associations between body composition at these ages.

Results: at term, % fat mass showed a negative association and fat-free mass a positive association with fat-free mass at 4 to 7 years. The fat-free mass at 3 months and the gain of fat-free mass between term and 3 months showed positive associations with fat-free mass at 4 to 7 years.

Conclusion: Body composition at preschool age is associated with fat-free mass in the first 3 months of life, a sensitive period for the risk of metabolic diseases.

Keywords: body composition, metabolic diseases, preterm infant

## Introduction

The body composition in preterm infants shows a deficit in fat-free mass and a higher % fat mass at term equivalent age when compared to full-term infants, which may influence metabolic changes throughout life<sup>1,2,3</sup>. Increased adiposity early in life is considered physiological in very preterm infants and does not persist beyond 3 to 4 months of corrected age. However, fat-free mass tends to remain low from the first months of life to adulthood<sup>4,5,6</sup>. Fat-free mass at term equivalent age is related to appropriate nutritional intake in the neonatal period, to organ growth, and therefore to the metabolic capacity acquired during intrauterine and early postnatal life<sup>7,8,9</sup>.

The assessment of body composition trajectory in the first months of life provides a better understanding of the longitudinal associations between fat-free mass and fat-mass gains with subsequent health outcomes related to metabolic syndrome. The study by *Scheurer et al*<sup>3</sup> showed that fat-free mass gain from term to 3-4 months of corrected age is positively associated with fat-free mass at preschool ages, clarifying this early postnatal window as a sensitive period in the trajectory of body composition. However, preterm infants may be at risk for increased adiposity, especially if they are exposed to rapid weight gain during the postnatal period (catch-up growth)<sup>3,10</sup>.

Studies on body composition at preschool and school ages are controversial, some showed similarities between preterm and full-term children, while the study by *Gianni et al*<sup>2</sup> revealed that fat-free mass remained lower among prematurely born boys. Therefore, longitudinal follow-up studies with serial assessment of body composition are important to better understand the nutritional status and to indicate factors related to adverse health outcomes<sup>2,3,11,12</sup>.

The present study aimed to investigate, in children born very preterm, the association between body composition at the term equivalent age and 3 months corrected age, with fat-free mass and % fat mass at 4 to 7 years of age.

## **Method**

The "Pré-crescer Cohort" follows children born preterm less than 32 weeks of gestational age or below 1500g, admitted to the "Instituto Nacional em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF)", and not presenting congenital malformations, genetic syndromes, exposure to TORCH group (toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes, and syphilis), Zika virus, and human immunodeficiency virus (HIV) congenital infections. Children born in the period between 2012 and 2018 were included in the study, and those who presented grade III and IV intracranial hemorrhages, severe neurological impairment, bronchopulmonary dysplasia (need for supplemental oxygen at 36 weeks gestational corrected age), patent ductus arteriosus with surgical indication, necrotizing enterocolitis (stages 2 and 3 according to Bell's classification), use of exclusive parenteral nutrition for more than 7 days, gastrointestinal surgery, Rh isoimmunization were excluded. After hospital discharge, the children were assisted at a multidisciplinary follow-up clinic program at the same Institute.

The children were evaluated at 3 different time points: at term equivalent age, at 3 months of corrected age, and between 4 to 7 years of age. Gestational age was based on the first-trimester ultrasound exam and/or the last menstrual period. Gestational age was corrected during the study by addition postnatal weeks and considering 40 weeks as the term equivalent age.

The "Pré-Crescer Cohort" was approved by the Research Ethics Committee of IFF/ Fiocruz, (CAAE 00754612.9.0000.5269), and Informed Consent was signed by all participants' guardians.

## **Measurements**

Weight, length, head circumference, and body mass index (BMI) were assessed at term equivalent age, 3 months of corrected age, and between 4 to 7 years of age. The respective Z scores for age and sex were calculated using the WHO growth curve<sup>13</sup>. Weight was measured by a high-precision scale (0,01kg) attached to the plethysmography. The length was measured by a standardized anthropometric ruler at term equivalent age and 3 months of corrected age and by a stadiometer between 4 to 7 years of age. Head circumference was measured using an inextensible millimeter.

The fat-free mass and fat mass (grams and percentage) were assessed by air displacement plethysmography using the PEA POD (Infant Body Composition System, LMI, Concord, CA) equipment for term equivalent age and 3 months of corrected age. The BOD POD (Cosmed) was used for children between 4 to 7 years of age. This technique is considered non-invasive, accurate, and takes 2 to 5 minutes to perform. It uses the principles of body densitometry, a recommended method for serial assessment of body composition, which is described elsewhere<sup>14,15,16,17</sup>.

All measurements were performed in an equipped research environment by trained professionals, and the children were assessed on the same day of the appointment at the follow-up clinic.

Fat-free mass and fat mass indices were calculated by dividing both fat-free mass and fat mass (kg) by squared height (meters) ( $FFMI = FFM/E^2$  e  $FMI = FM/E^2$ ).

The fat-free mass and % fat mass gain between the term equivalent age and 3 months of corrected age were calculated according to the difference between the values of these measurements taken at these time points.

The variables such as maternal age and schooling, gestational hypertension, and diabetes, type of delivery, gestational age, Apgar score, gender, small for gestational age classification (birth weight less than the 10th percentile or Z score less than -1.28, *Fenton*

& Kim growth curve<sup>18</sup>), anthropometric data at birth (weight, length, head circumference) and their respective *Z* scores (*Fenton & Kim*<sup>18</sup> growth curve), parenteral nutrition, oxygen therapy and hospital stay days, and data on breastfeeding (exclusive and mixed) were used to describe the study population and were collected from medical records.

## **Nutrition**

During the hospital stay, preterm infants followed the nutritional protocols used in the NICU, according to the nutritional recommendations for very preterm infants<sup>19</sup>. Enteral nutrition was started as soon as possible, prioritizing human milk. Feeds were progressively advanced by 20 ml/kg/day, and human milk fortification was achieved when enteral feeding reached 100 ml/kg/day. Preterm infant formulas were used when human milk was not available. After hospital discharge, nutritional practices occurred based on the routine follow-up visit with human milk or formula until 6 months of corrected age and the introduction of complementary food to infants, following the nutritional guidelines of the Pediatrics Brazilian Society.

## **Statistical Analysis**

The research data were included in the study-specific clinical chart and registered in a database prepared for the "Pré-Crescer Cohort" in the EpiINFO 7.02 program and all statistical analyses were performed in the SPSS® v23 program.

Descriptive statistics included mean and standard deviation for continuous variables and proportions for categorical variables. The multiple linear regression analysis was used to investigate the association between body composition in early life and fat-free mass and % fat mass between 4 to 7 years of age. The variables used in the statistical models were fat-free mass, % fat mass, the gain of these measures between

term equivalent age and 3 months of corrected age, and male gender. The outcome variables were fat-free mass and % fat mass between 4 to 7 years of age. For all analyses, the study considered a significance level of 0.05.

## Results

One hundred and sixteen preterm infants were enrolled in the "Pré-Crescer cohort", of these 106 were assessed at term equivalent age, 106 at 3 months of corrected age, and 55 between 4 and 7 years of age. The mean (SD) gestational age was 30 ( $\pm 2$ ) weeks and the birth weight was 1269 ( $\pm 319$ ) grams. Thirty nine point seven percent of the newborns were male, 26.5% were classified as SGA, and 27.3% of the mothers had hypertension during pregnancy (Table 1). The mean (SD) exclusively breastfeeding was 1.2 ( $\pm 2.0$ ) months of corrected age and some human milk 3.4 ( $\pm 3.2$ ) months of corrected age.

The BMI at the term equivalent age was 12.20 ( $\pm 1.37$ ), at 3 months of corrected age there was 16.19 ( $\pm 1.6$ ) and then 14.44 ( $\pm 1.54$ ) at 4 to 7 years. (Table 2)

Regarding body composition, a decrease in the fat-free mass percentage (mean  $\pm$  SD) was observed between term equivalent age 86.70 ( $\pm 5.60$ ) % and 3 month of corrected age 76.40 ( $\pm 4.90$ ) %. The % fat mass increased between term and 3 months of corrected age, but this increase did not persist beyond this period. (Table 2)

The associations between body composition at term and 3 months of corrected ages with fat-free mass (g) and % fat mass at 4 to 7 years were analyzed using the model that included male gender, fat-free mass (g), and % fat mass.

At term equivalent age, the % fat mass was negatively associated with fat-free mass at 4 to 7 years and the study demonstrated that an increase of one % fat was associated with a decrease of 260.10 g in fat-free mass at 4 to 7 years of age (p-value



0.003). The fat-free mass at term equivalent age was positively associated with fat-free mass at 4 to 7 years of age (p-value 0.005). (Table 3)

At 3 months of corrected age, the fat-free mass was positively associated with fat-free mass at 4 to 7 years (p-value 0.001). Also, the gain in fat-free mass between the term and 3 months of corrected age was positively associated with fat-free mass at 4 to 7 years of age. (p-value 0.023). (Table 3)

The male sex in the first 3-months of corrected age did not demonstrate associations with body composition at the pre-school and school ages.

Table 1: Maternal and neonatal descriptive characteristics (n=116)

<b>Maternal</b>	Mean (SD)	N %
Age (years)	28 ( $\pm$ 8)	
Years of school	11 ( $\pm$ 3)	
Maternal hypertension (%)		30 (27.3%)
Maternal diabetes (%)		06 (5.5%)
Cesarian section (%)		90 (77.6%)
Multiple pregnancy (%)		44 (38.3%)
<b>Neonatal</b>		
Gestational age (weeks)	30 ( $\pm$ 2)	
Apgar 5 min	9 ( $\pm$ 1)	
Male gender (%)		46 (39.7%)
SGA (%)		27 (26.5%)
Birth weight (g)	1269 ( $\pm$ 319)	
Birth length (cm)	38.50 ( $\pm$ 3.20)	
Birth head circumference (cm)	27.30 ( $\pm$ 2.40)	
Birth weight Z-score	-0.52 ( $\pm$ 1.03)	
Birth length Z-score	-0.38 ( $\pm$ 1.06)	
Birth head circumference Z-score	-0.19 ( $\pm$ 1.01)	
Hospitalization days	46 ( $\pm$ 20)	
Oxygen therapy (days)	14 ( $\pm$ 18)	
Parenteral nutrition (days)	11 ( $\pm$ 6)	

SGA: small for gestational age

Table 2: Anthropometric and body composition characteristics at the term, 3 months corrected age and 4 to 7 years of age.

	<b>Term CA</b>	<b>3 months CA</b>	<b>4 / 7 years of age</b>
	(n: 106)	(n: 106)	(n: 55)
<b>Anthropometry</b>	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
Weight (g)	2747 ( $\pm$ 623)	5658 ( $\pm$ 886)	18279 ( $\pm$ 4103)
Length or height (cm)	47.1 ( $\pm$ 3.20)	59 ( $\pm$ 2.70)	112 ( $\pm$ 9.20)
Head circumference (cm)	34.40 ( $\pm$ 2)	40.20 ( $\pm$ 1.80)	-
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	12.2 ( $\pm$ 1.37)	16.19 ( $\pm$ 1.60)	14.44 ( $\pm$ 1.54)
Weight Z-score	-1.63 ( $\pm$ 1.25)	-0.75 ( $\pm$ 1.15)	-0.65 ( $\pm$ 1.13)
Length Z-score	-1.47 ( $\pm$ 1.17)	-0.60 ( $\pm$ 1.17)	-0.26 ( $\pm$ 1.10)
Head circumference Z-score	-0.26 ( $\pm$ 1.19)	0.24 ( $\pm$ 2.14)	-
<b>Body composition</b>			
Fat-free mass (g)	2376 ( $\pm$ 429)	4298 ( $\pm$ 564)	15198 ( $\pm$ 3245)
Fat mass (g)	393 ( $\pm$ 243)	1359 ( $\pm$ 430)	3238 ( $\pm$ 1904)
Fat-free mass (%)	86.70 ( $\pm$ 5.60)	76.40 ( $\pm$ 4.90)	82.90 ( $\pm$ 8.30)
Fat mass (%)	13.30 ( $\pm$ 5.60)	23.60 ( $\pm$ 4.90)	17.10 ( $\pm$ 8.30)
Fat-free mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	10.58 ( $\pm$ 0.80)	12.34 ( $\pm$ 0.96)	11.92 ( $\pm$ 1.18)
Fat mass index( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	1.68 ( $\pm$ 0.87)	3.87 ( $\pm$ 1.05)	2.55 ( $\pm$ 1.38)

BMI: body mass index, CA: corrected age

Table 3. Associations of fat-free mass and adiposity at preschool age with body composition at term and 3-month corrected ages in children born preterm

CA: corrected age.

4 to 7 years of age						
	Fat-free mass (g)			Fat mass (%)		
	Beta (95% CI)	p value	R <sup>2</sup>	Beta (95% CI)	p value	R <sup>2</sup>
<b>Term CA</b>			0.322			0.090
Male gender	1141.22 [-478.72; 2761.16]	0.162		3.24 [-1.88; 8.37]	0.208	
Fat-free mass (g)	2.75 [0.88; 4.63]	0.005		-0.003 [-0.008; 0.003]	0.400	
Fat mass (%)	-260.10 [-429.41; -90.80]	0.003		0.45 [-0.087; 0.984]	0.099	
<b>3 months CA</b>			0.273			0.212
Male gender	-54.72 [-1961.09; 1851.64]	0.954		0.06 [-4.94; 5.06]	0.981	
Fat-free mass (g)	2.98 [1.31; 4.64]	0.001		0.003 [-0.001; 0.007]	0.188	
Fat mass (%)	-16.37 [-173.60; 140.86]	0.835		0.59 [0.18; 1.01]	0.006	
<b>Term to 3 months CA*</b>			0.171			0.157
Fat-free mass (g)	2.46 [0.36; 4.56]	0.023		0.007 [0.001; 0.013]	0.016	
Fat mass (%)	61.08 [-71.68; 193.75]	0.358		0.06 [-0.30; 0.43]	0.720	

\*Difference between the values for fat-free mass and fat percentage at 3 months and term

## Discussion

The "Pré-Crescer Cohort" study demonstrated an association of body composition measures at term equivalent age, 3 months of corrected age and the gain between this period with fat-free mass and % fat mass at 4 to 7 years of age.

The present study showed that % fat mass at term equivalent age has a negative association with fat-free mass at 4 to 7 years of age. *Hamatschek et al*<sup>4</sup>, in a systematic review, reported that the % fat mass in preterm infants at term equivalent age was 1.5 times higher than in full-term infants. This increased adiposity may correspond to a deficit of fat-free mass, as a consequence of insufficient growth both intrauterine and in early postnatal life<sup>20</sup>. Although the nutritional guidelines indicate that preterm infants should present a quality of growth similar to the fetus at the same gestational age, studies show that they have at term equivalent age a lower fat-free mass, higher % fat mass, and also lower weight, length and head circumference than full-term infants<sup>1,19</sup>. Different from our study, *Scheurer et al*<sup>3</sup> did not observe an association of preterm infant body composition between term equivalent age and preschool ages.

The high body fat percentage may indicate high adiposity or low lean mass, and the fat mass indexes (FFMI and FMI) express the harmony between the dimensions of each component of body mass and height, and thus reflect the distribution of body fat. *Gianni et al*<sup>2</sup> showed that the mean FFMI in preterm boys at 5 years of age was lower ( $12.1 \pm 1.1$ ) when compared to full-term boys ( $13.0 \pm 1.0$ ). In the present study, the mean FFMI and FMI at 4 to 7 years of age were  $11.92 (\pm 1.18)$  and  $2.55 (\pm 1.38)$ , respectively.

The results of this study also demonstrated that fat-free mass at 3 months of corrected age, and the gain in fat-free mass between term and 3 months were positively associated with the fat-free mass between 4 and 7 years. The first 3-4 months of corrected age are considered a sensitive period in a child's growth in quantity and quality. Similar

to this research, the study by *Scheurer et al*<sup>3</sup>, with children born under 35 weeks of gestational age and by using air displacement plethysmography, observed a positive association between fat-free mass gain in the first 3-4 months of age and fat-free mass at 4 years of age. However, *Gianni et al*<sup>2</sup>, in a study with very preterm infants, did not observe an association of weight gain in the first 6 months of corrected age with fat-free mass at 5 years of age.

The longitudinal assessment of body composition allows a better understanding of fat-free mass gain, which reflects the quality of growth and proper nutrition accretion throughout childhood<sup>8,19</sup>. Some studies observed that fat mass gain in the first months of life may represent an adaptation to the extrauterine environment because this gain does not persist throughout months<sup>19,21,22</sup>. However, the fat-free mass may persist lower beyond the first months or even several years of life in preterm when compared to full-term infants<sup>2,5,23</sup>. The fat-free mass has a direct correlation with the body's metabolic capacity and, therefore, with body organ functions. According to the "thrifty phenotype" theory, suggested by *Wells et al*<sup>9</sup> the risk of cardiovascular diseases, obesity, and type 2 diabetes mellitus occurs due to the imbalance between the capacity, considered a protective factor, and the metabolic load received throughout life<sup>9</sup>. The fat-free mass gain during the first months of life is also associated with better cognitive and motor outcomes and speed of processing which reflects brain synaptic pathway's myelination and integrity<sup>24,25</sup>.

In this way, serial assessment of body composition provides insight into the human biological response to environmental and, also genetic influences, in the fat-free mass component at preschool and school ages. In this study de male gender was not associated with the body composition at 4 to 7 years of age. *Gianni et al*<sup>2</sup> showed that boys born prematurely maintained a lower fat-free mass and fat-free mass index at 5 years

compared to those born at term. *Bortolotto et al*<sup>6</sup> observed that boys classified as late preterm had less fat-free mass at 6 years than those born full term. On the opposite, *Forsum et al*<sup>11</sup> observed a positive correlation between the female gender with fat-free mass and fat mass at 4 years of age, this association did not occurred with the male gender.

Thus, researches on body composition at preschool and school ages in children born preterm are controversial and scarce in the literature<sup>2,3,11,26,27</sup>. In the study by *Scheurer et al*<sup>3</sup>, children born preterm and full-term had similar body composition at 4 years of age. *Stigson et al*<sup>26</sup>, showed a less lean mass in children born preterm at 4 years compared with those born full-term. *Fewtrell et al*<sup>27</sup> observed that the fat mass index in children born preterm remained lower compared to those born at term at 8 to 12 years of age. *Gianni et al*<sup>2</sup>, observed that preterm boys maintained lower fat-free mass at 5 years of age when compared to full-term boys. Conversely, *Forsum et al*<sup>11</sup>, showed that girls born preterm had lower fat-free mass and fat mass at 4 years of age than those born at term. These authors also observed that only the late preterm boys had a less fat-free mass compared with those boys born at term.

The studies comparing body composition between infants born prematurely small and appropriate for gestational age show that the lower fat-free mass and fat mass initially present in the small for gestational age infants were not maintained at preschool and school ages<sup>28,29</sup>.

Breastfeeding is considered the gold standard for quality growth and development, especially for infants born very prematurely. The maintenance of breast milk after discharge and in the first months and 2 years of life remains a challenge for families and a relevant topic in routine pediatric consultations. We observed a duration of 3.4 ( $\pm 3.2$ ) months of corrected age of breastfeeding, similar to a previous study, also with prematurely born infants<sup>30</sup>.

The strengths of this study were the following of growth and body composition trajectories from birth to preschool or school ages in children who were born very prematurely and the use of air displacement plethysmography for longitudinal assessment of body composition. The limitation was the number of losses throughout the research, which is expected in a cohort study, but the COVID-19 pandemic contributed to the non-attendance of preschool and school children at routine appointments.

The serial assessment of growth quality throughout childhood enables a greater understanding of the biological response of the human body to environmental influences, such as nutritional practices, and genetic influences. In this way, it contributes to the basis of nutritional strategies preventing an obesogenic environment during neonatal hospitalization and in the first months of life, which are considered a sensitive period for growth and development, and thus allow these infants to develop a lower risk of metabolic diseases and obesity in adulthood <sup>8,10,19</sup>.

## **Conclusion**

The longitudinal assessment of body composition of children born very prematurely allowed us to identify that fat-free mass at 4 to 7 years of age is associated with fat-free mass at 3 months of corrected age. Therefore, this evaluation supports the knowledge that the first months of life are a sensitive period for fat-free mass gain and thus contribute to nutritional strategies aimed at balancing the risk of obesity and metabolic diseases and proper development.



### **Acknowledgements**

The authors wish to thank Natasha Cohen from Holtz Children's Hospital, Neonatology Department, University of Miami, for critical appraisal of the study. The authors also wish to thank all parents and children who participated in the study.

### **Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

### **Funding information**

This study was supported by FAPERJ (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro).

### **References**

1. Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm Birth and Body Composition at Term Equivalent Age: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*. 2012 Sep;130(3):e640–9.
2. Gianni ML, Roggero P, Piemontese P, Morlacchi L, Bracco B, Taroni F, et al. Boys who are born preterm show a relative lack of fat-free mass at 5 years of age compared to their peers. *Acta Paediatr*. 2015 Mar;104(3):e119–23.
3. Scheurer JM, Zhang L, Gray HL, Weir K, Demerath EW, Ramel SE. Body Composition Trajectories from Infancy to Preschool in Children Born Premature Versus Full-Term. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Jun;64(6):e147–53.
4. Hamatschek C, Yousuf EI, Möllers LS, So HY, Morrison KM, Fusch C, et al. Fat and Fat-Free Mass of Preterm and Term Infants from Birth to Six Months: A Review of Current Evidence. *Nutrients*. 2020 Jan21;12(2):288.
5. Kensara OA, Wootton SA, Phillips DI, Patel M, Jackson AA, Elia M. Fetal programming of body composition: Relation between birth weight and body composition measured with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometric methods in older Englishmen. *Am J Clin Nutr*. 2005 Nov;82(5):980–7.

6. Bortolotto CC, Santos IS, dos Santos Vaz J, Matijasevich A, Barros AJD, Barros FC, et al. Prematurity and body composition at 6, 18, and 30 years of age: Pelotas (Brazil) 2004, 1993, and 1982 birth cohorts. *BMC Public Health*. 2021 Feb9;21(1):321.
7. Yumani DFJ, Lafeber HN, Van Weissenbruch MM. IGF-I, Growth, and Body Composition in Preterm Infants up to Term Equivalent Age. *J Endocr Soc*. 2021 Jun18;5(7):bvab089.
8. Casirati A, Somaschini A, Perrone M, Vandoni G, Sebastiani F, Montagna E, et al. Preterm birth and metabolic implications on later life: A narrative review focused on body composition. *Front Nutr*. 2022 Sep15;9:978271.
9. Wells JCK. The thrifty phenotype: An adaptation in growth or metabolism? *Am J of Hum Biol*. 2011 Jan-Feb;23(1):65–75.
10. Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J Pediatr*. 2013 Mar;162(3 Suppl.):S7–16.
11. Forsum EK, Flinke E, Olhager E; body composition study group. Premature birth was not associated with increased body fatness in four-year-old boys and girls. *Acta Paediatr*. 2020 Feb;109(2):327–331.
12. Fewtrell MS, Lucas A, Cole TJ, Wells JCK. Prematurity and reduced body fatness at 8 – 12 y of age 1 – 3. 2004;(May):436–40.
13. De Onis M. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2006;95(SUPPL. 450):76–85.
14. Urlando A, Dempster P, Aitkens S. A new air displacement plethysmograph for the measurement of body composition in infants. *Pediatr Res*. 2003;53(3):486–92.
15. Roggero P, Gianni ML, Amato O, Piemontese P, Morniroli D, Wong WW, et al. Evaluation of air-displacement plethysmography for body composition assessment

- in preterm infants. *Pediatr Res*. 2012 Sep;72(3):316–20.
16. Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr*. 1982 May;35(5 Suppl):1169–75.
  17. Lohman TG. Applicability of body composition techniques and constants for children and youth. *Exerc Sport Sci Rev*. 1986;14:325–57.
  18. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013 Apr20;13:59.
  19. Koletzko B, Chean F-C, Domellof M, Poindexter BB, Vain N, van Goudoever JB (eds). *Nutritional Care of Preterm Infants. Scientific Basis and Practical Guidelines*. *World Rev Nutr Diet*. Basel, Karger, 2021, vol 122, pp12-31
  20. Villela LD, Méio MDBB, de Matos Fonseca, de Abranches AD, Junior SG, da Costa ACC et al. Growth and body composition of preterm infants less than or equal to 32 weeks : Cohort study. *Early Hum Dev*. 2018 Feb;117:90–95.
  21. Roggero P, Gianni M, Liotto N, Piemontese P, Mosca F. Late preterm infants' growth and body composition after discharge. *Ital J Pediatr*. 2014 Oct9;40(Suppl 2):A27.
  22. Villela LD, Méio MDBB, Gomes SCS, De Abranches AD, Soares FVM, Moreira MEL. Body composition in preterm infants with intrauterine growth restriction: A cohort study. *J Perinat Med*. 2018 Sep25;46(7):804–810.
  23. Van De Lagemaat M, Rotteveel J, Lafeber HN, Van Weissenbruch MM. Lean mass and fat mass accretion between term age and 6 months post-term in growth-restricted preterm infants. *Eur J Clin Nutr* . 2014 Nov;68(11):1261–3.
  24. Pfister KM, Zhang L, Miller NC, Ingolfsland EC, Demerath EW, Ramel SE. Early body composition changes are associated with neurodevelopmental and metabolic

- outcomes at 4 years of age in very preterm infants. *Pediatr Res.* 2018 Nov;84(5):713–718.
25. Frondas-Chauty A, Simon L, Flamant C, Hanf M, Darmaun D, Rozé JC. Deficit of Fat Free Mass in Very Preterm Infants at Discharge is Associated with Neurological Impairment at Age 2 Years. *J Pediatr.* 2018 My;196:301–304.
  26. Stigson L, Kistner A, Sigurdsson J, Engström E, Magnusson P, Hellström A, et al. Bone and fat mass in relation to postnatal levels of insulin-like growth factors in prematurely born children at 4 y of age. *Pediatr Res.* 2014 Apr;75(4):544–50.
  27. Fewtrell MS, Lucas A, Cole TJ, Wells JCK. Prematurity and reduced body fatness at 8-12 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2004 Aug;80(2):436–40.
  28. Nehab SRG, Villela LD, Soares FVM, de Abranches AD, Junior SCG, Moreira MEL. Body composition at 4 to 7 years of age in children born <32 weeks gestational age or 1500 g: A cohort study. *Early Hum Dev.* 2022 Oct;173:105659.
  29. Darendeliler F, Bas F, Bundak R, Eryilmaz SK, Aki S, Eskiuyurt N. Insulin resistance and body composition in preterm born children during prepubertal ages. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 May;68(5):773–9.
  30. Méio MDBB, Villela LD, Gomes Júnior SC dos S, Tovar CM, Moreira MEL. Breastfeeding of preterm newborn infants following hospital discharge: follow-up during the first year of life. *Cien Saude Colet.* 2018 Jul;23(7):2403–2412.

## 7. Considerações finais

Os primeiros mil dias são considerados como um período sensível e único para a qualidade do crescimento e neurodesenvolvimento humano. O nascimento prematuro e a restrição do crescimento intrauterino são considerados como fatores de risco para um desvio na trajetória do crescimento e do desenvolvimento e, conseqüentemente, para o maior risco de doenças metabólicas e cardiovasculares ao longo da vida.

Os recém-nascidos muito pré-termo e os nascidos PIG não seguem a trajetória da qualidade do crescimento de forma semelhante aos fetos com a mesma idade gestacional, e evoluem com menor peso, comprimento, perímetro cefálico e massa livre de gordura na idade corrigida do termo e durante os primeiros meses de vida pós-natal. Entretanto, uma definição adequada sobre o crescimento extrauterino que reflita desfechos metabólicos e do neurodesenvolvimento na infância vem sendo discutida na literatura atual. Portanto, existem controvérsias nas definições quanto a qualidade do crescimento dos RNPT e, os estudos sobre a avaliação seriada da composição corporal até a idade pré-escolar e escolar, podem possibilitar um melhor entendimento e contribuir nesta lacuna do conhecimento.

A massa livre de gordura reflete a acreção adequada de nutrientes, e está relacionada com o crescimento dos órgãos corporais e, portanto, com a capacidade metabólica e com o crescimento cerebral. O presente estudo apontou para a importância da avaliação da trajetória do crescimento e da composição corporal nos primeiros 3 meses de idade corrigida dos recém-nascidos muito pré-termo, sendo achados relevantes a associação positiva entre a massa livre de gordura aos 3 meses e aos 4 a 7 anos, além de evidenciar a influência do ganho de massa livre de gordura entre as idades corrigida do termo e 3 meses com a massa livre de gordura nas idades pré-escolar e escolar. Outro

achado relevante foi evidenciar que as diferenças na antropometria e composição corporal observadas nos primeiros 3 meses de idade corrigida entre os recém-nascidos muito pré-termo PIG e AIG não se mantiveram nas idades pré-escolar e escolar.

Portanto, os primeiros 3 a 4 meses de idade corrigida, dos recém-nascidos muito pré-termo e dos recém-nascidos PIG, devem ser considerados como um período sensível em que as modificações corporais provocam repercussões a longo prazo, e contribuem para o risco de doenças metabólicas e do neurodesenvolvimento. Desta forma, o melhor entendimento sobre a trajetória da composição corporal dos RNPT durante a infância, pode possibilitar a promoção de protocolos nutricionais, que visem uma qualidade adequada do crescimento tanto durante a internação neonatal como nos primeiros meses e anos de vida.

A promoção dos protocolos nutricionais, proporcionando um ganho de massa magra adequado, e a prevenção de um ambiente obesogênico podem garantir uma melhor qualidade de vida e a diminuição do risco de doenças metabólicas e cardiovasculares em um grupo de recém-nascidos considerados como de risco para estas morbidades.

## 8. Bibliografia

1. Howson CP, Kinney M V, McDougall L, Lawn JE. Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: preterm matters. *Reprod Health* . 2013;10 Suppl 1(Suppl 1):S1.
2. Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm Birth and Body Composition at Term Equivalent Age: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;130(3):e640–9.
3. Villela LD, Méio MDBB, de Matos Fonseca V, de Abrances AD, Junior SG, da Costa ACC, Murta MM, Nehab SRG, Soares FVM, Moreira MEL. Growth and body composition of preterm infants less than or equal to 32 weeks : Cohort study. *Early Hum Dev*. 2018;117:90–95.
4. Koletzko B, Chean FC, Domellof M, Poindexter BB, Vain N, van Goudoever JB. Nutritional Care of Preterm Infants. Scientific Basis and Practical Guidelines. *World Rev Nutr Diet*. 122 (2021) 12-31 Karger.
5. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci*. 1998;95(2):115–28.
6. Wells JC. The thrifty phenotype: An adaptation in growth or metabolism? *Am J Hum Biol*. 2011; 23(1):65-75
7. Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J Pediatr*. 2013;162(3 Suppl):S7–16.
8. Embleton ND, Korada M, Wood CL, Pearce MS, Swamy R, Cheetham TD. Catch-up growth and metabolic outcomes in adolescents born preterm. *Arch Dis Child*. 2016;101(11):1026–1031.
9. Pfister KM, Zhang L, Miller NC, Ingolfsland EC, Demerath EW, Ramel SE. Early body composition changes are associated with neurodevelopmental and metabolic

- outcomes at 4 years of age in very preterm infants. *Pediatr Res.* 2018;84(5):713–718.
10. Hamatschek C, Yousuf EI, Möllers LS, So HY, Morrison KM, Fusch C, et al. Fat and fat-free mass of preterm and term infants from birth to six months: A review of current evidence. *Nutrients.* 2020 Jan 21;12(2):288.
  11. Roggero P, Gianni M, Liotto N, Piemontese P, Mosca F. Late preterm infants' growth and body composition after discharge. *Ital J Pediatr.* 2014;40(Suppl 2):A27.
  12. Scheurer JM, Zhang L, Gray HL, Weir K, Demerath EW, Ramel SE. Body Composition Trajectories from Infancy to Preschool in Children Born Premature Versus Full-Term. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(6):e147–53.
  13. Manapurath R, Gadapani B, Pereira-da-Silva L. Body Composition of Infants Born with Intrauterine Growth Restriction : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022 Mar 4;14(5):1085.
  14. Gianni ML, Roggero P, Piemontese P, Morlacchi L, Bracco B, Taroni F, et al. Boys who are born preterm show a relative lack of fat-free mass at 5 years of age compared to their peers. *Acta Paediatr.* 2015;104(3):e119–23.
  15. Bortolotto CC, Santos IS, dos Santos Vaz J, Matijasevich A, Barros AJD, Barros FC, et al. Prematurity and body composition at 6, 18, and 30 years of age: Pelotas (Brazil) 2004, 1993, and 1982 birth cohorts. *BMC Public Health.* 2021;21(1):321.
  16. Gluckman PD, Handson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med.* 2008;359(1):61–73.
  17. Forsum EK, Flinke E, Olhager E. Premature birth was not associated with increased body fatness in four-year-old boys and girls. *Acta Paediatr.*



- 2020;109(2):327–331.
18. Fewtrell MS, Lucas A, Cole TJ, Wells JCK. Prematurity and reduced body fatness at 8-12 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(2):436–40.
  19. Villela LD, Méio MDBB, Gomes Junior SCS, De Abranches AD, Soares FVM, Moreira MEL. Body composition in preterm infants with intrauterine growth restriction: A cohort study. *J Perinat Med.* 2018;46(7):804-810.
  20. World Health Organization. Obesity. 2021, disponível: <https://www.who.int/health-topics/obesity>
  21. Barker DJP. Developmental origins of chronic disease. *Public Health.* 2012;126(3):185–189.
  22. Wells JC. Worldwide variability in growth and its association with health: Incorporating body composition, developmental plasticity, and intergenerational effects. *Am J Hum Biol.* 2017;29(2):1–16.
  23. Goyal D, Limensand SW, Ravi G. Epigenetic responses and the developmental origins of health and disease. *J Endocrinol.* 2019;242(1):T105–T119.
  24. da Cunha AJLA, Leite ÁJM, de Almeida IS. Atuação do pediatra nos primeiros mil dias da criança: A busca pela nutrição e desenvolvimento saudáveis. *J Pediatr.* 2015;91(6):S44–51.
  25. Hamner HC, Nelson JM, Sharma AJ, Jefferds MED, Dooyema C, Flores-Ayala R, et al. Improving Nutrition in the First 1000 Days in the United States: A Federal Perspective. *Am J Public Health.* 2022;112(S8):S817-S825.
  26. Fenton TR, Cormack B, Goldberg D, Nasser R, Alshaikh B, Eliasziw M, et al. “Extrauterine growth restriction” and “postnatal growth failure” are misnomers for preterm infants. *J Perinatol.* 2020;40(5):704–14.
  27. Goldberg DL, Becker PJ, Brigham K, Carlson S, Fleck L, Gollins L, et al.

- Identifying Malnutrition in Preterm and Neonatal Populations: Recommended Indicators. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118(9):1571–1582.
28. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Heal*. 2019;7(1):e37–46.
  29. Bamberg C, Kalache KD. Prenatal diagnosis of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004;9(5):387–94.
  30. Demerath, Ellen W. FDA. Intrauterine growth restriction—part 1. *Am J Hum Biol*. 2014;26:291–304.
  31. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction—part 2. *J Matern Neonatal Med*. 2016;29(24):4037–48.
  32. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, Charlaluk ML, Roze JC, Marret S, et al. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics*. 2011;127(4)e883-91.
  33. Casirati A, Somaschini A, Perrone M, Vandoni G, Sebastiani F, Montagna E, et al. Preterm birth and metabolic implications on later life: A narrative review focused on body composition. *Front Nutr*. 2022;9:978271.
  34. Tessa J. Roseboom \*, Jan H.P. van der Meulen, Anita C.J. Ravelli, Clive Osmond, David J.P. Barker OPB. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;185(1-2):93–8.
  35. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261(5):412–7.
  36. Dulloo AG, Jacquet J, Seydoux J, Montani JP. The thrifty ‘catch-up fat’ phenotype: Its impact on insulin sensitivity during growth trajectories to obesity and metabolic syndrome. *Int J Obes*. 2006;30(Suppl 4):S23–35.

37. Rolland-cachera M, Patois E, Bellisle F, Semp M. Adiposity rebound in children: A simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr.* 1984;39(1):129–35.
38. Ou-Yang MC, Sun Y, Liebowitz M, Chen CC, Fang ML, Dai W, et al. Accelerated weight gain, prematurity, and the risk of childhood obesity: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* 2020;15(5):e0232238.
39. Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, et al. Weight growth velocity and postnatal growth failure in infants 501 to 1500 Grams: 2000-2013. *Pediatrics.* 2015;136(1):e84–92.
40. Rochow N, Raja P, Liu K, Fenton T, Landau-Crangle E, Göttler S, et al. Physiological adjustment to postnatal growth trajectories in healthy preterm infants. *Pediatr Res.* 2016;79(6):870–9.
41. De Rose DU, Cota F, Gallini F, Bottoni A, Fabrizio GC, Ricci D, et al. Extra-uterine growth restriction in preterm infants: Neurodevelopmental outcomes according to different definitions. *Eur J Paediatr Neurol.* 2021;33:135–45.
42. Peila C, Spada E, Giuliani F, Maiocco G, Raia M, Cresi F, et al. Extrauterine growth restriction: Definitions and predictability of outcomes in a cohort of very low birth weight infants or preterm neonates. *Nutrients.* 2020;12(5):1224.
43. Cordova EG, Belfort MB. Updates on assessment and monitoring of the postnatal growth of preterm infants. *Neoreviews.* 2020;21(2):e98–108.
44. De Onis M. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2006;95(SUPPL. 450):76–85.
45. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics.* 2010;125(2):e214–24.
46. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59.

47. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21 st Project. *Lancet*. 2014;384:857–68.
48. Villar J, Giuliani F, Fenton TR, Ohuma EO, Ismail LC, Kennedy SH. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *Lancet*. 2016;387(10021):844–5.
49. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: The Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21stProject. *Lancet Glob Heal*. 2015;3(11):e681–91.
50. Boghossian NS, Geraci M, Edwards EM, Morrow KA, Horbar JD. Anthropometric charts for infants born between 22 and 29 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2016;138(6):e20161641.
51. Weber DR, Leonard MB, Zemel BS. Body composition analysis in the pediatric population. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2012;10(1):130–
52. Wells JC. Body composition in infants: Evidence for developmental programming and techniques for measurement. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012;13(2):93–101.
53. Demerath EW, Fields DA. Body composition assessment in the infant. *Am J Hum Biol*. 2014;26(3):291–304.
54. Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB. Increased fetal adiposity: A very sensitive marker of abnormal in utero development. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(6):1698–704.
55. Gallagher D, Evans WJ, Lumeng JC, Andres A, Fields DA, Kuczmarski R, et al. Body Composition Measurements from Birth through 5 Years : Challenges , Gaps , and Existing & Emerging Technologies — A National Institutes of Health

- workshop. 2020;21(8):e13033.
56. Wells JCK, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child*. 2006;91(7):612–7.
  57. Toro-Ramos T, Paley C, Pi-Sunyer FX, Gallagher D. Body composition during fetal development and infancy through the age of 5 years. *Eur J Clin Nutr*. 2016;69(12):1279–89.
  58. Urlando A, Dempster P, Aitkens S. A new air displacement plethysmograph for the measurement of body composition in infants. *Pediatr Res*. 2003;53(3):486–92.
  59. Ellis KJ. Evaluation of body composition in neonates and infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007;12(1):87–91.
  60. Fields DA, Allison DB. Air-Displacement Plethysmography Pediatric Option in 2 – 6 Years Old Using the Four- Compartment Model as a Criterion Method. *Obesity*. 2012;20(8):1732-7.
  61. Lohman TG. Applicability of body composition techniques and constants for children and youth. *Exerc Sport Sci Rev*. 1986;14:325–57.
  62. Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr*. 1982;35(5 Suppl):1169–75.
  63. Wells JCK. Toward body composition reference data for infants, children, and adolescents. *Adv Nutr*. 2014;5(3):320S-329S.
  64. Wells JCK. A Hattori chart analysis of body mass index in infants and children. *Int J Obes*. 2000;24(3):325–9.
  65. Hattori K, Tatsumi N, Tanaka S. Assessment of Body Composition by Using a New Chart Method. *Am J Hum Biol*. 1997;9(5):573–8.
  66. Norris T, Ramel SE, Catalano P, Caoimh C ni, Roggero P, Murray D, et al. New charts for the assessment of body composition, according to air-displacement

- plethysmography, at birth and across the first 6 mo of life. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(5):1353–60.
67. Okada T, Takahashi S, Nagano N, Yoshikawa K, Usukura Y, Hosono S. Early postnatal alteration of body composition in preterm and small-for-gestational-age infants: Implications of catch-up fat. *Pediatr Res.* 2015;77(1):136–42.
68. Van De Lagemaat M, Rotteveel J, Lafeber HN, Van Weissenbruch MM. Lean mass and fat mass accretion between term age and 6 months post-term in growth-restricted preterm infants. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(11):1261–3.
69. Wells JCK, Chomtho S, Fewtrell Scheurer, JM ZL, E P, S H, EW D, E R. Body Composition Changes from Infancy to 4 Years and Associations with Early Childhood Cognition in Preterm and Full-Term Children. *Neonatology.* 2018;114(2):169–76. MS. Programming of body composition by early growth and nutrition. *Proc Nutr Soc.* 2007;66(3):423–34.
70. Roggero P, Giann ML, Liotto N, Taroni F, Morniroli D, Mosca F. Small for gestational age preterm infants: Nutritional strategies and quality of growth after discharge. *J Matern Neonatal Med.* 2011;24(Suppl. 1):144–6.
71. Scheurer JM, Zhang L, Plummer EA, Hultgren SA, Demerath EW, Ramel SE. Body Composition Changes from Infancy to 4 Years and Associations with Early Childhood Cognition in Preterm and Full-Term Children. *Neonatology.* 2018;114:169–176.
72. Stigson L, Kistner A, Sigurdsson J, Engström E, Magnusson P, Hellström A, et al. Bone and fat mass in relation to postnatal levels of insulin-like growth factors in prematurely born children at 4 y of age. *Pediatr Res.* 2014;75(4):544–50.
73. Magge SN, Goodman E, Armstrong SC, Daniels S, Corkins M, De Ferranti S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents: Shifting the focus to

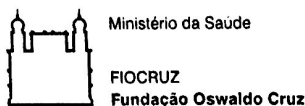
- cardiometabolic risk factor clustering. *Pediatrics*. 2017;140(2).
74. Heidemann LA, Procianoy RS, Silveira RC. Prevalence of metabolic syndrome-like in the follow-up of very low birth weight preterm infants and associated factors. *J Pediatr*. 2019;95(3):291–7
  75. Ahrens W, Moreno L, Mårild S, Molnár D, Siani A, De Henauw S, et al. Metabolic syndrome in young children: Definitions and results of the IDEFICS study. *Int J Obes*. 2014;38:S4–14.
  76. Zimmet P, Mm AKG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr. Diabetes*. 2007;8:299–306.
  77. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E HP. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child*. 2005;90:10–4.
  78. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Supl.1):1–91.
  79. Posod A, Komazec IO, Kager K, Peglow UP, Griesmaier E, Schermer E, et al. Former very preterm infants show an unfavorable cardiovascular risk profile at a preschool age. *PLoS One*. 2016;11(12):1–13.
  80. Parkinson JRC, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm Birth and the Metabolic Syndrome in Adult Life: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*. 2013;131(4):e1240–63.
  81. De Jong F, Monuteaux MC, Van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*. 2012;59(2):226–34.
  82. Nuyt AM. Mechanisms underlying developmental programming of elevated blood

- pressure and vascular dysfunction: Evidence from human studies and experimental animal models. *Clin Sci*. 2008;114(1–2):1–17.
83. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K HE. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*. 1988;82(4):527–32.
84. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187(1):1–7.
85. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*. 1991;119(3):417–23.
86. Roggero P, Gianni ML, Amato O, Piemontese P, Morniroli D, Wong WW, et al. Evaluation of air-displacement plethysmography for body composition assessment in preterm infants. *Pediatr Res*. 2012;72(3):316–20.



## APÊNDICES E ANEXOS

### APÊNDICE 1: Termo de Consentimento livre e esclarecido



#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Titulo da pesquisa: Estudo das afecções do período perinatal e suas consequências na mortalidade, incidência de doenças crônicas, crescimento, desenvolvimento e composição corporal de recém-nascidos pré-termos

Pesquisador responsável: Maria Elisabeth Lopes Moreira  
Instituição responsável pela pesquisa: Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira.  
Endereço: Av. Rui Barbosa, 716 Flamengo Rio de Janeiro  
Telefone: 2554-1700 ramal: 1911/1915/1826

Nome da criança: \_\_\_\_\_ Nº do prontuário: \_\_\_\_\_

Estamos convidado seu filho/filha em idade entre 4 a 8 anos para participar da pesquisa " Estudo das afecções do período perinatal e suas consequências na mortalidade, incidência de doenças crônicas, crescimento, desenvolvimento e composição corporal de recém-nascidos pré-termos " , que tem como objetivo a avaliação do crescimento, desenvolvimento, composição corporal e perfil lipídico de crianças pré-escolares e escolares pré-púberes que nasceram menores de 32 semanas ou 1500g..

\_\_\_\_\_  
Rubrica paciente

\_\_\_\_\_  
Rubrica pesquisador

**APROVAÇÃO PRORROGADA**  
Válido até 31/08/22  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ  
Telefone 2552-8491 / 2554-1700 R. 1730

*me*  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

Estamos dando continuidade a coorte do Projeto Pré-Crescer, no qual você e seu filho participaram.

**O estudo prevê os seguintes procedimentos:**

Avaliação do crescimento do seu filho(a) através das medidas de peso, estatura, tamanho do braço e dobrinha de gordura do braço. Também avaliaremos como está a composição corporal de seu filho (a), ou seja, como está a quantidade de gordura e de massa magra (músculos) que tem no corpo. Para isto, colocaremos a criança dentro de um equipamento chamado BOD POD, onde passará uma corrente de ar aquecido pelo corpo, possibilitando as medidas de gordura e músculo. O exame não é doloroso, não emite radiação e dura cerca de 8 minutos.

Serão coletadas amostras de sangue, para avaliarmos o colesterol total e frações, triglicerídeos, glicemia, hematócrito e ferritina. Esses exames não são colhidos apenas para o estudo, são colhidos na rotina do ambulatório de seguimento de recém-nascidos de risco (follow up). Nesse momento também será colhido a insulina.

Também será realizado um exame para avaliar se o desenvolvimento da criança está adequada. Esse exame é realizado por uma psicóloga experiente e consiste na aplicação de testes da escala de Wechler para verificar como está o desenvolvimento intelectual da criança.

Durante o estudo também serão aplicados questionários sobre práticas nutricionais com 1 ano e na idade pré escolar.

**Possíveis riscos e desconfortos:** Os riscos relacionados ao estudo são relacionados à coleta de sangue, que poderá gerar dor e desconforto. Uma complicação é a presença de hematomas no local da punção venosa. Para evitar e/ou reduzir este desconforto os materiais serão colhidos por uma equipe capacitada. Quanto a um possível desconforto que poderá surgir na etapa da avaliação da composição corporal já que seu filho(a) irá precisar entrar numa câmara fechada, ele pode escolher sair a qualquer momento deste equipamento ou não realizá-lo.

\_\_\_\_\_  
Rubrica paciente

\_\_\_\_\_  
Rubrica pesquisador

**APROVAÇÃO PRORROGADA**  
Válido até 31/08/22  
Comitê e Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ  
Telefone 2552-8491 / 2554-1700 R.1730

*me*  
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

**Possíveis benefícios deste estudo:** Os dados desta pesquisa serão de extrema importância para a atuação dos profissionais dessa Instituição no atendimento de crianças que nasceram prematuras extremas e com muito baixo peso.

Todos os exames serão anotados no prontuário de seu filho(a) e a equipe médica poderá utilizá-los.

A participação do seu filho(a) nesta pesquisa é voluntária e você poderá abandonar ou retirar seu filho(a) do estudo a qualquer momento, sem que isto cause qualquer prejuízo no tratamento ou acompanhamento nesta instituição. O pesquisador também poderá retirá-lo do estudo a qualquer momento, se ele julgar necessário para o seu bem estar.

Garantimos também a confidencialidade dos dados. Não serão publicados dados ou informações que possibilitem a sua identificação.


Sua participação no estudo não implicará em custos adicionais, e não terá qualquer despesa com a realização dos procedimentos neste estudo. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação neste estudo. É garantido direito de indenização diante de eventuais danos recorrentes da pesquisa, segundo a Resolução 466/12 do CNS.

O comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira se encontra a disposição para eventuais esclarecimentos éticos e outras providências que se façam necessárias (email: [cepiff@iff.fiocruz.br](mailto:cepiff@iff.fiocruz.br); Telefones: 2554-1730/fax: 2552-8491)

\_\_\_\_\_  
Rubrica paciente

\_\_\_\_\_  
Rubrica pesquisador

**APROVAÇÃO PRORROGADA**  
Válido até 31/08/20  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF-FIGUEIRA  
Telefone 2552-8491 / 2554-1700 R 1730

  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF-FIGUEIRA

Declaro que me foi explicado que a participação nesta pesquisa é voluntária e que posso recusar a participação de meu filho(a) a qualquer momento sem que isto cause qualquer prejuízo no tratamento e acompanhamento de seu filho(a) nesta instituição. E que li e entendi este documento apresentado.

Na qualidade de responsável legal, eu, \_\_\_\_\_,  
como \_\_\_\_\_ (grau de parentesco) autorizo a participação do  
meu filho(a) nesta pesquisa.

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Investigador que obteve o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Testemunhas

Nome: \_\_\_\_\_

Documento: \_\_\_\_\_

Endereço/ telefone: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Assentimento: \_\_\_\_\_

**APROVAÇÃO PRORROGADA**  
Válido até 31/08/22  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF.FIGUEIRA  
Telefone 2552-8491 / 2554-1700 R 1730

\_\_\_\_\_  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF.FIGUEIRA

\_\_\_\_\_  
Rubrica paciente

\_\_\_\_\_  
Rubrica pesquisador

APÊNDICE 2: Ficha Clínica**Ficha Clínica – Projeto Pré-Crescer Fase 2**

Número do paciente: \_\_\_\_\_

**Informações Recém-nascido**

Data de nascimento: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) 1- masculino ( ) 2- feminino

Peso de nascimento: \_\_\_\_\_ Comprimento nasc.: \_\_\_\_\_

PC: \_\_\_\_\_ Apgar: 1º: \_\_\_\_\_ 5º: \_\_\_\_\_

Escore Z peso/I: \_\_\_\_\_ Escore Z est/I: \_\_\_\_\_ Escore Z IMC/I: \_\_\_\_\_

Tipo de parto: ( ) 1- Normal ( ) 2- Cesáreo Gemelaridade: ( ) 1- sim ( ) 2- não

Idade Gestacional: USG: \_\_\_\_\_ DUM: \_\_\_\_\_ Ballard: \_\_\_\_\_

Classificação Intergrowth: ( ) 1- PIG ( ) 2- AIG

Escore Z idade corrigida do termo: ( ) 1- &lt;-2DP ( ) 2- ≥ -2DP

Data da alta da UTI: \_\_\_\_\_ Tempo de internação: \_\_\_\_\_

Tempo de amamentação exclusiva: \_\_\_\_\_ Mista: \_\_\_\_\_

Desmame: \_\_\_\_\_

**Dados maternos**

Idade materna na gestação: \_\_\_\_\_ Peso pré-gestacional: \_\_\_\_\_ IMC pré-gestacional: \_\_\_\_\_

Ganho de peso gestacional: \_\_\_\_\_

Hipertensão gestacional: ( ) 1- sim ( ) 2- não

Diabetes gestacional ( ) 1-sim ( ) 2-não

Infecções: ( ) 1- sim ( ) 2-não

Doppler: ( ) 1- normal ( ) 2- alterado ( ) 3-centralizado

Corticoide: ( ) 1- sim ( ) 2- não doses: \_\_\_\_\_

### **Dados Sociais atuais**

Anos de estudos completos mãe: \_\_\_\_\_ pai: \_\_\_\_\_

Presença do pai: ( ) 1-sim ( ) 2-não    Peso pai: \_\_\_\_\_    Altura pai: \_\_\_\_\_    IMC mãe  
atual: \_\_\_\_\_    IMC pai: \_\_\_\_\_    Peso mãe: \_\_\_\_\_

Número de pessoas em casa: \_\_\_\_\_    número de irmãos: \_\_\_\_\_

Renda familiar: \_\_\_\_\_

Mãe trabalha fora de casa: ( ) 1- sim ( ) 2- não

Pai trabalha fora de casa: ( ) sim ( ) não

Creche /escola: ( ) 1-sim publica ( ) 2-sim particular ( ) 3- não

Idade que iniciou educação infantil: \_\_\_\_\_

Atividade física / esporte: \_\_\_\_\_

### **Informações da criança**

Data atual: \_\_\_\_\_    Idade atual: \_\_\_\_\_

Pressão Arterial: \_\_\_\_\_

Uso de medicações: \_\_\_\_\_

Internações no último ano: \_\_\_\_\_

Alimentação atual: \_\_\_\_\_

Grupos alimentares: \_\_\_\_\_

Vínculos e encaminhamentos: \_\_\_\_\_

**Dados antropométricos:**

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_

Escore Z peso: \_\_\_\_\_ Escore Z estatura: \_\_\_\_\_

Escore Z IMC: \_\_\_\_\_

**Dados da composição corporal**

Massa de gordura: \_\_\_\_\_ Massa livre de gordura: \_\_\_\_\_

%Gordura \_\_\_\_\_ % Massa livre de gordura: \_\_\_\_\_

Massa corporal total: \_\_\_\_\_

Índice massa de gordura: \_\_\_\_\_

Índice de massa livre de gordura: \_\_\_\_\_

**Dados laboratoriais:**

Data do exame: \_\_\_\_\_

Triglicérido: \_\_\_\_\_

Colesterol total: \_\_\_\_\_ Colesterol HDL: \_\_\_\_\_

Colesterol LDL: \_\_\_\_\_ Colesterol não HDL: \_\_\_\_\_

Glicemia: \_\_\_\_\_ Insulina: \_\_\_\_\_

Hematócrito: \_\_\_\_\_ Ferritina: \_\_\_\_\_

ANEXO 1. Parecer do Comitê de ética e Pesquisa -IFF / Fiocruz

INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Estudo de afecções do período perinatal e suas conseqüências na mortalidade, incidência de doenças crônicas, crescimento, desenvolvimento e composição corporal de recém-nascidos pré-termos: estudo de coorte

**Pesquisador:** maria elisabeth lopes moreira

**Área Temática:**

**Versão:** 6

**CAAE:** 00754612.9.0000.5269

**Instituição Proponente:** Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

**Patrocinador Principal:** FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ  
CNPQ  
Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.420.425

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de emenda solicitando aumento da idade da criança para acompanhamento até o final da idade escolar. Pesquisadores informam a realização de testes adequados para a idade como o Teste de Weschler e o ASQ3 apropriados. Também serão obtidos dados maternos, realização do recordatório alimentar e composição corporal da mãe.

**Objetivo da Pesquisa:**

Apresentar emenda para aumento da idade de acompanhamento das crianças até o final da idade escolar, realização dos Teste de Weschler e o ASQ3 e obtenção de dados maternos como os de recordatórios alimentar e de composição corporal da mãe.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

A emenda não altera riscos e benefícios descritos no projeto original.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A emenda não altera aspectos metodológicos do projeto original. São incluídos os testes de Weschler e ASQ3 (adequados para crianças em idade pré-escolar e escolar). Também foi incluída a

**Endereço:** RUI BARBOSA, 716  
**Bairro:** FLAMENGO **CEP:** 22.250-020  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2554-1730 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br



**INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS**



Continuação do Parecer: 3.420.425

coleta de dados marternos relacionados com o recordatório alimentar e a composição corporal.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

TCLE foi alterado de modo a contemplar os novos objetivos

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Em conformidade com a resolução 466/12, capítulo XI parágrafo 2 item D a pesquisadora elaborou e apresentou relatório parcial.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1330120_E5.pdf	21/05/2019 12:56:56		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	21/05/2019 12:55:47	Sylvia Reis Gonçalves Nehab	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE precrescer versao3com466.doc	09/02/2014 18:51:01		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto CNPQ2014.doc	09/02/2014 18:41:02		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO-1.pdf	10/07/2012 11:16:19		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO-1.pdf	10/07/2012 11:15:51		Aceito
Folha de Rosto	index-1.pdf	16/02/2012 07:43:58		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: RUI BARBOSA, 716  
 Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS



Continuação do Parecer: 3.420.425

RIO DE JANEIRO, 27 de Junho de 2019

---

**Assinado por:**  
**Ana Maria Aranha Magalhães Costa**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** RUI BARBOSA, 716

**Bairro:** FLAMENGO

**CEP:** 22.250-020

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)2554-1730

**Fax:** (21)2552-8491

**E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br