



## Efeito protetor do aleitamento materno contra a obesidade infantil

*Protective effect of breastfeeding against childhood obesity*

Geni Balaban<sup>1</sup>, Giselia A.P. Silva<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Apresentar uma revisão da literatura sobre a hipótese de que o aleitamento materno teria um efeito protetor contra a obesidade infantil, a plausibilidade biológica dessa hipótese e os mecanismos potencialmente envolvidos.

**Fontes dos dados:** Informações coletadas a partir de artigos publicados em revistas científicas indexadas, livros e teses de pós-graduação. A maioria dos artigos foi identificada a partir das bases de dados MEDLINE e Scielo, usando as palavras-chave "aleitamento materno", "sobrepeso", "obesidade", "crianças" e "adolescentes". O período pesquisado foi de 1980 a 2002. Outros artigos foram identificados a partir das referências bibliográficas citadas nos primeiros artigos.

**Síntese dos dados:** A maioria dos estudos revisados relatou um efeito protetor do aleitamento materno contra a obesidade infantil; alguns estudos não encontraram associação entre aleitamento materno e obesidade; um estudo, com um pequeno tamanho amostral, relatou maior adiposidade entre as crianças que receberam aleitamento materno. Diferentes definições de exposição e desfecho dificultam a comparação entre os estudos. *Imprinting* metabólico foi sugerido como um mecanismo potencialmente envolvido para explicar a associação. Aspectos comportamentais também podem estar envolvidos.

**Conclusão:** O aleitamento materno parece ter um efeito protetor contra a obesidade infantil, porém essa questão merece uma investigação mais aprofundada.

*J Pediatr (Rio J). 2004;80(1):7-16: Crianças, adolescentes, sobrepeso, obesidade, aleitamento materno.*

### Introdução

Nos últimos anos, vem-se observando um importante aumento na prevalência da obesidade, em diversos países e em variadas faixas etárias, inclusive a pediátrica<sup>1-13</sup>. Nos Estados Unidos, a obesidade afeta entre 20 e 27% das crianças e adolescentes<sup>7</sup>. No Brasil, Monteiro et al.<sup>5</sup> relataram uma prevalência de obesidade em menores de 5 anos, em nível nacional, variando de 2,5% entre as crianças mais

### Abstract

**Objective:** To review the literature concerning the hypothesis that breastfeeding has a protective effect against obesity. The biological plausibility of this hypothesis and the potential mechanisms involved are discussed.

**Sources of data:** Articles published in indexed scientific journals, books and graduate theses and dissertations. Most articles were obtained from the Medline and Scielo databases using the keywords "breastfeeding," "overweight," "obesity," "children" and "adolescents" for the period between 1980 and 2002. Some articles were identified from the references cited in the first articles.

**Summary of the findings:** Most studies report a protective effect of breastfeeding against childhood obesity. Some studies found no association between breastfeeding and obesity. One study including a small sample reported greater adiposity in breastfed children. Different definitions of exposure and outcome were used in different studies, making comparison difficult. Metabolic imprinting is suggested as a potential mechanism to explain the association. Behavioral aspects may also be involved.

**Conclusion:** Breastfeeding seems to have a protective effect against childhood obesity, but this issue still deserves further investigation.

*J Pediatr (Rio J). 2004;80(1):7-16: Children, adolescents, overweight, obesity, breastfeeding.*

pobres a 10,6% no grupo economicamente mais favorecido. Um estudo de tendência secular, realizado no nordeste brasileiro, demonstrou uma tendência ascendente das prevalências de sobrepeso e obesidade em adolescentes masculinos em todos os estados, no período de 1980 a 2000<sup>13</sup>. Em Recife, observou-se uma prevalência de obesidade de 17,4% em pré-escolares provenientes de famílias de alta renda e de 10,1% naqueles pertencentes a famílias de baixa renda<sup>14</sup>.

O aumento na prevalência da obesidade infantil é preocupante devido ao risco aumentado que essas crianças têm de tornar-se adultos obesos e devido às várias condições mórbidas associadas à obesidade.

1. Doutoranda, Programa de Pós-graduação em Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco. Professora assistente, Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte.

2. Professora adjunta, Departamento Materno-Infantil, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco.

Artigo submetido em 03.02.03, aceito em 22.05.03.

Serdula et al.<sup>15</sup> encontraram um risco no mínimo duas vezes maior de obesidade na idade adulta para as crianças obesas em relação às não-obesas. Cerca de um terço dos pré-escolares e metade dos escolares obesos tornam-se adultos obesos.

As conseqüências da obesidade infantil podem ser notadas a curto e a longo prazo. No primeiro grupo estão as desordens ortopédicas, os distúrbios respiratórios, a diabetes, a hipertensão arterial e as dislipidemias, além dos distúrbios psicossociais. A longo prazo, tem sido relatada uma mortalidade aumentada por todas as causas e por doenças coronarianas naqueles indivíduos que foram obesos na infância e adolescência<sup>16-25</sup>.

Entre as complicações da obesidade, chama-nos a atenção uma entidade recentemente descrita, a esteatohepatite não-alcoólica<sup>26-35</sup>. Inicialmente documentada em adultos, vem sendo observada também entre crianças e adolescentes<sup>27-32,35</sup>. Sua prevalência vem aumentando, provavelmente devido ao aumento na prevalência da obesidade e também por estar a classe médica mais alerta para esse diagnóstico<sup>26</sup>. Esta patologia se destaca por seu curso freqüentemente silencioso – podendo ser incidentalmente diagnosticada em crianças assintomáticas ou com queixas vagas, como dor abdominal intermitente – e por seu amplo espectro evolutivo, incluindo desde casos com curso benigno até casos que evoluem para cirrose, sendo potencialmente fatal<sup>26,28-32</sup>. Suas opções de tratamento são ainda limitadas; a perda de peso gradual parece ser a medida mais efetiva<sup>30,31,34,35</sup>.

Por ser a obesidade uma doença crônica, de difícil tratamento, associada a diversas condições mórbidas e cuja prevalência vem aumentando, ênfase especial deve ser dada às medidas preventivas. Medidas simples, sem potenciais efeitos adversos e de baixo custo são particularmente atrativas. Nesse contexto, vários autores levantaram a hipótese de que o aleitamento materno teria um efeito protetor contra a obesidade, obtendo resultados controversos<sup>36-53</sup>.

No presente artigo, os autores apresentam uma revisão da literatura sobre o tema, analisando os vários estudos epidemiológicos que investigaram uma possível relação entre aleitamento materno e obesidade, assim como estudos que apontam para a plausibilidade biológica dessa relação e que procuram esclarecer os mecanismos potencialmente envolvidos.

### Regulação do balanço energético

O balanço energético do nosso organismo é regulado por um complexo sistema neuroendócrino, ainda apenas parcialmente compreendido, composto por um sistema aferente, uma unidade processadora no sistema nervoso central, localizada no hipotálamo ventromedial, e um sistema eferente<sup>54</sup>.

O sistema aferente vai trazer informações sobre fome *versus* saciedade e sobre as reservas corporais de energia. Os sinais aferentes podem ser de curto ou de longo prazo e podem ser gerados periférica ou centralmente<sup>54</sup>.

Entre os fatores periféricos que sinalizam fome, temos os níveis plasmáticos de glicose baixos, o cortisol e a grelina, um hormônio recém descoberto<sup>54-56</sup>. Produzida no estômago, a grelina foi identificada em 1999, inicialmente como um agente capaz de estimular a secreção do hormônio do crescimento; posteriormente, foi descoberto seu papel na regulação do balanço energético. O jejum provoca aumento na secreção de grelina, enquanto que a alimentação reduz sua secreção<sup>54-56</sup>. A grelina já foi identificada inclusive em sangue de cordão umbilical, porém seus efeitos sobre o comportamento alimentar do neonato ainda precisam ser esclarecidos<sup>57</sup>.

Os sinais periféricos de saciedade incluem a distensão gastrointestinal, a ação dos nutrientes e diversos hormônios, como a insulina, a colecistocinina e o peptídeo YY<sub>3-36</sub> (PYY<sub>3-36</sub>), para citar apenas alguns exemplos<sup>54,58</sup>. O PYY<sub>3-36</sub>, um hormônio intestinal, é liberado pós-prandialmente, proporcionalmente ao conteúdo calórico da refeição. A infusão de concentrações pós-prandiais normais do PYY<sub>3-36</sub> diminui significativamente o apetite e reduz a ingestão alimentar em cerca de 33% ao longo de 24 horas<sup>58</sup>.

Identificada em 1994, a leptina é um sinal aferente periférico de longo prazo. Produzida principalmente nos adipócitos, a leptina sinaliza para o hipotálamo o tamanho das reservas energéticas representadas pelo tecido adiposo<sup>54,59,60</sup>. A leptina leva à inibição do apetite e das vias anabólicas e estimula as vias catabólicas<sup>59,60</sup>. Além do tecido adiposo, outras fontes de leptina têm sido relatadas, como o fígado, o estômago e a placenta<sup>60</sup>. Vatten et al.<sup>61</sup> encontraram associação positiva entre os níveis de leptina em sangue de cordão umbilical e o peso e comprimento ao nascimento. Sandoval & Davis<sup>62</sup>, em seu artigo de revisão, referem uma regulação integrada entre leptina e insulina, sugerindo que alterações nos níveis de leptina poderiam estar envolvidos na fisiopatologia do diabetes.

Além dos sinais periféricos já citados, o hipotálamo ventromedial recebe informações de outras partes do cérebro para coordenar o balanço energético. Dopamina, ácido gama-amino butírico, neurotensina e hormônio liberador da corticotropina fornecem informações relacionadas ao estresse, estado de alerta e dor, com ação inibitória sobre o apetite. Serotonina e norepinefrina parecem desempenhar importante papel na indução da saciedade. A atuação da serotonina na indução da saciedade parece ter um componente central e também um periférico, com secreção intestinal de serotonina<sup>54,63</sup>. Já a metencefalina, as orexinas A e B, o hormônio concentrador de melanina e a galanina apresentam ação estimuladora da ingestão alimentar e do armazenamento de energia<sup>54</sup>.

Os sinais aferentes periféricos e centrais chegarão nos neurônios do hipotálamo ventromedial, onde serão integrados por uma "unidade de processamento central", designada para promover ou diminuir a ingestão e o gasto energético. Essa unidade de processamento central tem um ramo anorexígeno, que contém os neurônios que expressam o peptídeo POMC (pró-opiomelanocortina), com seu produto de clivagem alfa-MSH (hormônio alfa-melanócito-estimulante) e o peptídeo CART (*cocaine-amphetamin-re-*

*gulated transcript*), e um ramo orexígeno, que contém os neurônios que expressam os peptídeos NPY (neuropeptídeo Y) e AgRP (*agouti gene-related protein*). Esses dois ramos competem pelos receptores da melanocortina<sup>54</sup>.

Superalimentação e infusões de leptina induzem a síntese de POMC e alfa-MSH. Alfa-MSH induz anorexia, ligando-se ao receptor da melanocortina. A síntese de CART também é induzida pela leptina e reduzida pelo jejum<sup>54</sup>.

O NPY é o principal peptídeo orexígeno e tem receptores específicos. Jejum e perda de peso estimulam a expressão do NPY, enquanto que a leptina a inibe. O peptídeo AgRP é um antagonista competitivo dos receptores da melanocortina, bloqueando a ligação do alfa-MSH ao receptor e impedindo que o mesmo induza saciedade<sup>54</sup>.

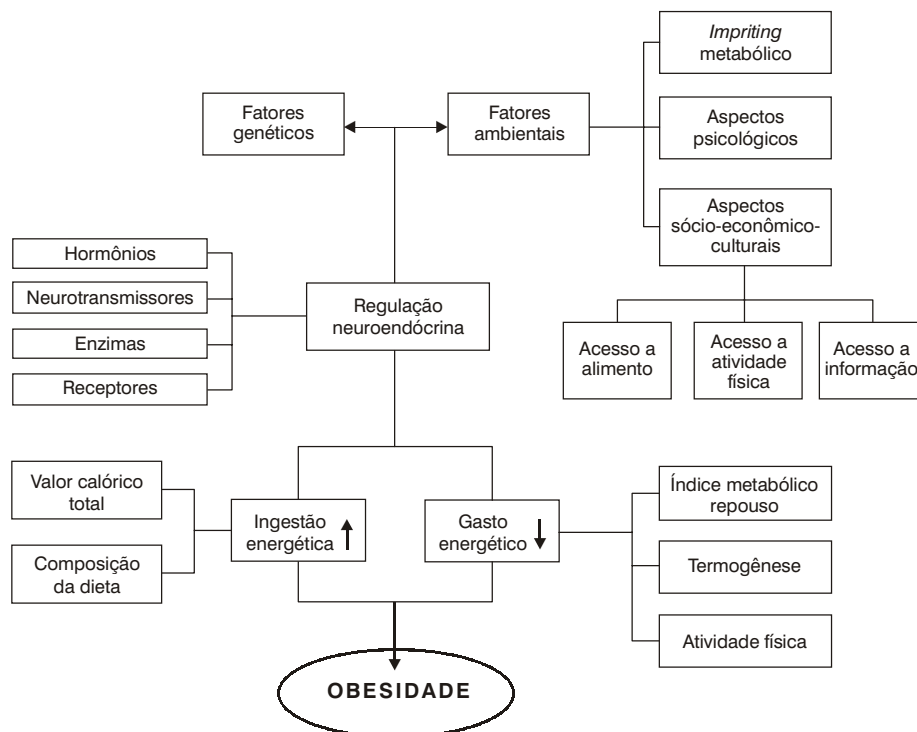
Para Kalra et al.<sup>64</sup>, ritmicidade e sincronismo na secreção de leptina, grelina e NPY são importantes para o padrão diário de refeições. De acordo com esses autores, distúrbios sutis e progressivos nesse mecanismo levariam a um balanço energético positivo, acarretando ganho de peso excessivo e obesidade.

O sistema eferente envolve o apetite e o armazenamento *versus* gasto energético. O sistema nervoso simpático estimula o gasto energético, enquanto que o parassimpático estimula o armazenamento<sup>54</sup>. O gasto energético diário

total apresenta três componentes: gasto energético em repouso (em geral representa 50 a 65% do gasto total), termogênese (cerca de 10% do gasto total) e gasto energético voluntário (que pode variar de 5 a 50% do gasto total)<sup>54</sup>. Bachman et al.<sup>65</sup> demonstraram que ratos que sofreram ablação dos três tipos conhecidos de receptores adrenérgicos desenvolveram obesidade, devido a uma deficiência no mecanismo de termogênese induzida pelo alimento.

**Obesidade: multicausalidade**

A obesidade é uma doença de causa multifatorial, estando envolvidos fatores genéticos e ambientais<sup>7,66-74</sup> (Figura 1). Percebe-se um traço familiar, de modo que filhos de pais obesos têm risco aumentado de ser obesos<sup>68</sup>. Contudo, não é uma tarefa simples avaliar até onde vai o papel da genética e qual a contribuição dos fatores ambientais, pois, além da genética, pais e filhos costumam compartilhar hábitos alimentares e de atividade física semelhantes<sup>68,70,71</sup>. Além disso, há evidências de que os fatores genéticos são capazes de modular a resposta do organismo às variações dos fatores ambientais, como dieta e atividade física<sup>74</sup>.



**Figura 1** - Modelo causal da obesidade

Já foi documentado, por exemplo, que há uma considerável variação entre os indivíduos nas concentrações plasmáticas de lipídeos em resposta a alterações na quantidade de gordura e de colesterol da dieta. Alguns indivíduos mostram-se pouco sensíveis às intervenções na dieta, enquanto que outros apresentam uma maior sensibilidade a essas intervenções<sup>74</sup>.

Estudos de intervenção com gêmeos monozigóticos também falam a favor de uma modulação genética da resposta às alterações ambientais<sup>74</sup>. Em um estudo com 12 pares de gêmeos monozigóticos submetidos a uma dieta hipercalórica, a resposta em termos de ganho de peso, aumento da gordura corporal e aumento da gordura visceral variou consideravelmente entre os indivíduos, sendo que a variação entre os pares foi maior do que a variação intra-par. Em um estudo com gêmeos monozigóticos submetidos a um balanço energético negativo, às custas de um programa de exercícios físicos, também se observou uma maior concordância intra-par no que diz respeito às variações de peso, gordura corporal, gordura subcutânea e gordura visceral.

Se por um lado parece haver uma modulação genética da resposta às variações dos fatores ambientais, por outro lado há evidências também de que determinadas condições ambientais, atuando durante um período crítico do desenvolvimento, poderiam acarretar alterações na expressão de determinados genes, como será discutido mais adiante no item *imprinting* metabólico<sup>75,76</sup>. Acredita-se que as primeiras experiências nutricionais do indivíduo seriam capazes de influenciar na sua suscetibilidade para determinadas doenças crônicas na idade adulta, entre elas a obesidade<sup>75-85</sup>.

Hoffman et al.<sup>85</sup> relataram, por exemplo, que crianças com antecedente de desnutrição, classificadas como *stunted* (déficit no índice estatura/idade) apresentam deficiência na oxidação de gorduras e, portanto, estariam em maior risco de desenvolver obesidade. Esses autores sugerem, inclusive, que esse pode ser um dos mecanismos capazes de explicar o aumento da prevalência de obesidade nos países em desenvolvimento.

A ingestão energética aumentada e o gasto energético diminuído têm sido apontados como os principais fatores causais da obesidade<sup>7,86,87</sup>. No entanto, alguns autores não encontraram diferença entre a ingestão de pessoas obesas e não-obesas. É possível que a informação dada pela própria pessoa sobre sua ingestão energética não seja uma medição válida<sup>7,88</sup>. A interação entre fatores genéticos e ambientais, já comentada, é uma outra explicação plausível para este fato<sup>74</sup>. Além do valor calórico total, é importante também a composição da dieta, sendo fator de risco para obesidade uma dieta rica em carboidratos simples e lipídeos<sup>7,89-91</sup>.

Recentemente, o papel dos lipídeos na etiologia da obesidade tem sido questionado. Willett<sup>92</sup>, em seu recente artigo de revisão, argumenta que, nos Estados Unidos, nos últimos 20 anos, ocorreu uma diminuição considerável do percentual de energia da dieta consumido na forma de gordura, e que, nesse mesmo período, observou-se um

aumento maciço na prevalência da obesidade. Para esse autor, não há evidências consistentes de que um alto percentual de lipídeos na dieta desempenhe papel importante na etiologia da obesidade; o mesmo sugere que a ação de variáveis de confusão, entre elas atividade física, pode ter sido responsável por resultados errôneos no estudo dessa associação. Para outros autores, contudo, há evidências científicas suficientes para recomendar uma dieta com baixo percentual de lipídeos. Astrup<sup>93</sup>, por exemplo, salienta que as três meta-análises de ensaios clínicos randomizados que investigaram essa questão mostraram que uma redução de 10% do conteúdo lipídico da dieta leva a uma perda de peso importante, suficiente para reduzir a incidência de diabetes em cerca de 50%.

Com relação ao gasto energético, diversos estudos têm relatado que este tende a ser mais baixo nas pessoas obesas, sendo que qualquer de seus três componentes pode estar alterado – o índice metabólico em repouso, a termogênese ou a atividade física<sup>7,94,95</sup>.

A obesidade tem sido classificada em endógena (secundária a síndromes genéticas e endocrinopatias, como as síndromes de Prader-Willi e Down, hipotireoidismo, etc.) e exógena (resultante da ingestão excessiva em relação ao consumo energético). Atualmente, considera-se que a obesidade endógena representa apenas cerca de 1% dos casos<sup>96</sup>.

Contudo, os recentes avanços na compreensão da regulação neuroendócrina do balanço energético, da genética da obesidade e das interações entre genética e ambiente nos fazem acreditar que no futuro essa classificação deverá ser revista e que esse percentual deverá mudar significativamente. É provável que este pequeno percentual de obesidade de causas endógenas se deva à nossa compreensão incompleta desses fenômenos. À medida que novos hormônios, neurotransmissores, receptores e genes vão sendo identificados, a etiologia da obesidade vai tomando uma outra dimensão. Futuramente, pacientes antes incluídos num grupo único de obesidade dita exógena poderão vir a ter a causa de sua obesidade particularizada e identificada em nível endógeno.

Lustig<sup>54</sup> descreveu a obesidade infantil como um fenótipo de diversas doenças, a maioria das quais ainda não identificadas. De acordo com Warden & Warden<sup>97</sup>, já foram identificados cerca de 15 *loci* cromossômicos relacionados ao peso, gordura corporal e outros traços associados à obesidade humana e mais de 90 desses *loci* em modelos animais. Segundo esses autores, sete genes foram identificados como causadores de obesidade em humanos, e, na maioria das vezes, a obesidade resulta da interação de múltiplos genes, e não da ação de um único gene.

Foram descritos casos de obesidade infantil secundária à deficiência de leptina. Contudo, a obesidade humana está mais freqüentemente associada à resistência à ação desse hormônio do que à sua deficiência<sup>97</sup>.

Mutações no gene do receptor da melanocortina MC4R foram apontadas como a mais freqüente causa genética conhecida de obesidade em humanos<sup>97</sup>. Foram relatados casos de crianças com um quadro sindrômico caracterizado

por obesidade, insuficiência adrenal e cabelos ruivos, atribuído a mutações no gene da pró-opiomelanocortina, que impediriam a produção do alfa-MSH. O alfa-MSH afeta a cor do cabelo, ligando-se ao receptor MC1R na pele, e influencia a ingestão alimentar e o gasto energético, ligando-se aos receptores MC3R e MC4R no hipotálamo; a insuficiência adrenal nessas crianças pode ser explicada pelo fato de que o alfa-MSH é composto pelos 13 primeiros aminoácidos do hormônio adrenocorticotrófico<sup>97</sup>.

Alguns autores têm sugerido, ainda, uma associação entre mutações no gene do receptor MC4R e determinadas doenças mentais caracterizadas por distúrbios do comportamento alimentar e obesidade<sup>98</sup>.

Já foi identificada também obesidade causada por mutação no gene da pró-hormônio convertase 1, uma enzima que atua na conversão da POMC em seus componentes, incluindo o alfa-MSH<sup>97</sup>.

A identificação das diversas causas de obesidade poderá contribuir, no futuro, para a adoção de tratamentos mais seguros, eficazes e individualizados para as pessoas obesas<sup>97</sup>.

### **Aleitamento materno versus obesidade: estudos epidemiológicos**

A hipótese de que o aleitamento materno teria um efeito protetor contra a obesidade não é recente. Contudo, resultados controversos têm sido encontrados, e o tema permanece extremamente atual, principalmente frente ao importante aumento que vem sendo observado na prevalência da obesidade.

Diferentes definições tanto da exposição quanto do desfecho dificultam a comparação entre os vários estudos. Além disso, o desfecho foi analisado em idades variadas. Outro aspecto importante relacionado à metodologia e salientado por Dewey<sup>36</sup> em seu recente artigo de revisão é que estudos que apresentam o desfecho na forma de prevalência de sobrepeso ou obesidade devem ser mais valorizados do que aqueles que apresentam simplesmente valores médios do índice de massa corporal (IMC). Dewey<sup>36</sup> ressalta que é possível que o aleitamento materno reduza os dois extremos, tanto o sobrepeso quanto o baixo peso, o que resultaria em uma redução na prevalência do sobrepeso, mas não em uma diferença no IMC médio. Portanto, o nosso interesse deve concentrar-se na extremidade direita da distribuição, e não na tendência central.

Já em 1981, Kramer<sup>37</sup> publicou o resultado de dois estudos caso-controle realizados com adolescentes de 12 a 18 anos no Canadá. Um dos estudos foi desenvolvido com 639 pacientes de uma clínica de adolescentes, e o outro, com 533 alunos de uma escola canadense; em ambos foi verificado um efeito protetor do aleitamento materno contra a obesidade. Os adolescentes foram considerados obesos quando seu peso relativo excedia 120% e a medida da espessura de uma das pregas cutâneas (tricipital ou subescapular) excedia o percentil 95 ou quando ambas excediam o percentil 90. O aleitamento materno era considerado terminado quando a criança passava a receber mais de uma

alimentação por dia com mamadeira. Nesses estudos, houve um longo tempo transcorrido entre a exposição e o desfecho, predispondo ao surgimento de viés de memória. Em uma subamostra de cerca de 10% dos adolescentes, os autores compararam a informação obtida através da mãe, a respeito da alimentação do filho nos primeiros meses de vida, com informações fornecidas pelo médico que acompanhou a criança na época; em todos os casos, as informações foram concordantes. O efeito protetor do aleitamento materno persistiu mesmo após controle de variáveis de confusão, como estado nutricional dos pais, etnia e classe sócio-econômica.

Em 1985, Kramer et al.<sup>38</sup> publicaram os resultados de um coorte prospectivo realizado com 462 crianças, no qual verificou-se que o tempo de aleitamento materno era um dos determinantes do peso e do IMC aos 12 meses de idade. Em uma segunda publicação, esses autores relataram que o efeito protetor do aleitamento materno persistiu quando essas crianças foram novamente avaliadas aos 24 meses<sup>39</sup>.

Fomon et al.<sup>40</sup>, em um estudo de coorte realizado com 469 crianças, não encontraram nenhuma diferença nos índices de adiposidade (IMC, pregas tricipital e subescapular) nem nos níveis séricos de colesterol, aos 8 anos de idade, entre as crianças que receberam aleitamento materno e as que receberam fórmula infantil. Os autores referem que algumas crianças não estavam em aleitamento materno exclusivo, mas não definem claramente a variável exposição, o que consiste em uma limitação do estudo.

Agras et al.<sup>41</sup> relataram que o aleitamento materno por mais de 5 meses esteve associado à maior adiposidade, medida através do IMC, aos 6 anos de idade. Este resultado foi obtido em um estudo de coorte, no qual o pequeno tamanho amostral, agravado pelas perdas de seguimento, representou uma importante limitação. Apenas 54 indivíduos (dos 99 que iniciaram o estudo) permaneceram até a época da avaliação do desfecho.

Zive et al.<sup>42</sup> não encontraram associação entre duração do aleitamento materno e adiposidade aos 4 anos de idade, medida através do IMC e da soma das pregas tricipital e subescapular, em um estudo com 331 crianças. Peso ao nascimento, etnia, classe sócio-econômica e medidas de adiposidade materna (IMC e soma das pregas cutâneas) foram analisados nesse estudo. As medidas de adiposidade materna foram os principais determinantes de adiposidade nessas crianças.

O'Callaghan et al.<sup>43</sup> não observaram associação entre duração do aleitamento materno e prevalência de obesidade aos 5 anos de idade em uma coorte prospectiva com 4.062 crianças na Austrália. Diversas variáveis foram levadas em consideração, tais como IMC, escolaridade e renda dos pais, peso ao nascimento e idade gestacional.

Wadsworth et al.<sup>44</sup>, em um estudo publicado em 1999, também não encontraram associação significativa entre aleitamento materno e prevalência de sobrepeso ou obesidade aos 6 anos de idade, analisando 3.731 crianças no Reino Unido. Os autores ressaltaram que as crianças desse estudo nasceram em 1946, e que as prevalências do aleitamento materno no Reino Unido como um todo e dentre

as diferentes classes sócio-econômicas apresentaram grandes mudanças no decorrer do tempo.

Em um estudo longitudinal na Suécia, com 781 adolescentes, Tull Dahl et al.<sup>45</sup> relataram menores prevalências de sobrepeso, definido como IMC maior ou igual ao percentil 85, entre aqueles que receberam aleitamento materno por mais de 3 meses.

Em um estudo de corte transversal com 9.357 crianças alemãs entre 5 e 6 anos de idade, publicado em 1999, von Kries et al.<sup>46</sup> encontraram uma prevalência de obesidade de 4,5% entre as crianças que nunca haviam sido amamentadas e de 2,8% entre aquelas que receberam aleitamento materno. Um efeito dose-dependente foi observado para a duração do aleitamento materno, com prevalência de obesidade de 3,8% para as que receberam aleitamento materno exclusivo por 2 meses, 2,3% para 3 a 5 meses, 1,7% para 6 a 12 meses, e 0,8% para mais que 12 meses. Resultados semelhantes foram observados com relação à prevalência de sobrepeso. Após ajuste para potenciais fatores de confusão, o aleitamento materno permaneceu como um fator de proteção contra obesidade e sobrepeso. Obesidade foi definida como IMC acima do percentil 97, e sobrepeso como IMC acima do percentil 90.

Os resultados do estudo de Liese et al.<sup>47</sup> corroboram os do estudo de von Kries. Em um estudo de corte transversal, com 2.108 crianças de 9 a 10 anos de idade, provenientes de duas cidades alemãs, Liese et al.<sup>47</sup> relataram uma menor prevalência de sobrepeso (definido como IMC maior ou igual ao percentil 90) entre as crianças que receberam aleitamento materno, mesmo após controle para variáveis de confusão, como nacionalidade, número de irmãos e classe sócio-econômica.

Gillman et al.<sup>48</sup>, em um grande estudo realizado com 8.186 meninas e 7.155 meninos na faixa etária de 9 a 14 anos, encontraram menor risco de sobrepeso nos indivíduos que haviam recebido aleitamento materno exclusivo ou predominante nos primeiros 6 meses de vida do que naqueles que receberam predominantemente fórmula infantil. O efeito protetor do aleitamento materno persistiu após controle para diversas variáveis de confusão. Esses autores também relataram um efeito dose-dependente, observando menor risco de sobrepeso nos indivíduos amamentados por, no mínimo, 7 meses, em comparação com aqueles amamentados por 3 meses ou menos. Sobrepeso foi definido como IMC superior ao percentil 95.

Em um estudo de corte transversal com 2.565 crianças americanas entre 3 e 5 anos de idade, Hediger et al.<sup>49</sup> observaram que as crianças que haviam recebido aleitamento materno apresentavam uma menor prevalência de "risco de sobrepeso", definido como IMC entre os percentis 85 e 95, em relação àquelas que nunca haviam sido amamentadas. Contudo, os autores não observaram efeito protetor com relação ao sobrepeso, definido como IMC igual ou superior ao percentil 95. Variáveis de confusão, tais como peso ao nascimento, etnia e IMC materno, foram levadas em consideração.

Analisando 32.200 crianças escocesas na faixa etária de 39-42 meses, Armstrong et al.<sup>50</sup> encontraram menores

prevalências de obesidade entre aquelas que receberam aleitamento materno exclusivo nas primeiras 6 a 8 semanas de vida, em comparação com aquelas que receberam exclusivamente fórmula infantil nesse período, após ajuste para classe sócio-econômica, peso ao nascimento e sexo. Resultados semelhantes foram observados com duas diferentes definições de obesidade (IMC maior ou igual ao percentil 95 e IMC maior ou igual ao percentil 98).

Toschke et al.<sup>51</sup>, em um estudo de corte transversal com 33.768 indivíduos na faixa etária de 6 a 14 anos na República Tcheca, observaram uma menor prevalência de sobrepeso (definido como IMC superior ao percentil 90) e de obesidade (definida como IMC superior ao percentil 97) entre aqueles que receberam aleitamento materno. Foram levados em consideração aspectos como escolaridade e obesidade dos pais, peso ao nascimento, número de irmãos e atividade física. Os autores ressaltaram a homogeneidade das condições sócio-econômicas da população estudada, por tratar-se de uma sociedade socialista.

### **Aleitamento materno e o *imprinting* metabólico**

Estudos epidemiológicos e estudos experimentais com animais têm sugerido que as primeiras experiências nutricionais do indivíduo podem afetar sua suscetibilidade para doenças crônicas na idade adulta, tais como obesidade, hipertensão, doença cardiovascular e diabetes tipo 2; isso tem recebido a denominação de *imprinting* metabólico<sup>75-85</sup>. O termo *imprinting* metabólico descreve um fenômeno através do qual uma experiência nutricional precoce, atuando durante um período crítico e específico do desenvolvimento (janela de oportunidade), acarretaria um efeito duradouro, persistente ao longo da vida do indivíduo, predispondo a determinadas doenças<sup>75</sup>.

Entre os estudos epidemiológicos, é clássico o estudo de Ravelli et al.<sup>79</sup> com jovens holandeses de 19 anos que foram expostos intra-uterinamente a um período de fome e escassez, entre os anos de 1944 e 1945. Aqueles indivíduos cujas mães foram submetidas às condições de escassez durante os dois primeiros trimestres de gestação apresentaram uma prevalência de sobrepeso 80% maior do que aqueles que não foram submetidos intra-uterinamente a essas condições. A explicação para este fato, segundo sugerem os autores, é que esses indivíduos foram submetidos à privação nutricional durante um período crítico da diferenciação do hipotálamo, alterando, portanto, o desenvolvimento dos centros hipotalâmicos reguladores do apetite. Por outro lado, os jovens que foram expostos às condições de escassez durante o último trimestre gestacional ou durante os cinco primeiros meses após o nascimento apresentaram uma prevalência de sobrepeso 40% menor do que os não-expostos. Os autores atribuem esse fenômeno ao fato de que, nesse grupo, a privação nutricional ocorreu em um período crítico da replicação dos adipócitos.

Waterland & Garza<sup>75</sup> propuseram alguns potenciais mecanismos através dos quais o fenômeno de *imprinting* metabólico poderia ocorrer, entre eles indução de variações na estrutura de determinados órgãos (modificações na

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

O aleitamento materno representa uma das experiências nutricionais mais precoces do recém-nascido, dando continuidade à nutrição iniciada na vida intra-uterina. A composição do leite materno em termos de nutrientes difere qualitativa e quantitativamente das fórmulas infantis. Além disso, vários fatores bioativos estão presentes no leite humano, entre eles hormônios e fatores de crescimento que vão atuar sobre o crescimento, a diferenciação e a maturação funcional de órgãos específicos, afetando vários aspectos do desenvolvimento<sup>99-101</sup>.

Wagner<sup>99</sup> chama a atenção para o fato de que o líquido amniótico e o leite materno compartilham algumas características, como a bioatividade, e enfatiza o conceito de continuidade entre o crescimento intra e extra-uterino. Hirai et al.<sup>100</sup> demonstraram a importância de determinados fatores de crescimento presentes tanto no líquido amniótico quanto no leite materno para o processo de adaptação gastrointestinal perinatal.

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

Insulina, esteróides adrenais, T3 e T4 estão entre os hormônios encontrados no leite materno<sup>101</sup>. Casabiell et al.<sup>102</sup> identificaram a presença da leptina no leite humano, a qual poderia desempenhar um papel regulador no lactente, visto que esse hormônio tem ação de inibir o apetite e as vias anabólicas e estimular as vias catabólicas<sup>61</sup>.

Lucas et al.<sup>103</sup> relataram diferentes respostas endócrinas no que diz respeito à liberação de hormônios pancreáticos e intestinais entre recém-nascidos alimentados com leite materno e com fórmula infantil.

Alguns autores têm relatado que o maior consumo de proteínas por parte dos lactentes alimentados com fórmula infantil, em comparação com aqueles em aleitamento materno, seria um dos mecanismos responsáveis por um risco aumentado de obesidade. A ingestão aumentada de proteínas levaria a um aumento da secreção do IGF-1 (*insulin-like growth factor type 1*), o qual, por sua vez, estimularia a multiplicação dos adipócitos. Contudo, essa hipótese ainda não foi confirmada e requer investigação mais aprofundada<sup>36,83</sup>.

### **Aleitamento materno: aspectos comportamentais**

Como sabemos, o amamentar não envolve apenas aspectos estritamente biológicos, como a composição do

leite materno, mas também aspectos psicológicos e comportamentais, que permeiam a relação mãe-filho. O mesmo se pode dizer da formação do hábito alimentar da criança.

Já é bem conhecido que o aleitamento materno contribui para fortalecer o vínculo mãe-filho<sup>104-106</sup>. Acredita-se que o aumento dos níveis de oxitocina no cérebro da mãe, verificado durante a amamentação, possa estar implicado no fortalecimento dessa relação<sup>104</sup>. Foi descrito que a adoção da iniciativa do UNICEF intitulada "Hospital Amigo da Criança", a qual estimula o aleitamento materno e o maior contato entre mãe e filho, tem reduzido os índices de abandono infantil em diversos países, tais como Rússia, Filipinas, Costa Rica e Tailândia (nesse último, a redução foi de 33 por 10.000 nascimentos para 1 por 10.000)<sup>104</sup>. Adolescentes de 15 a 18 anos que receberam aleitamento materno percebem suas mães como mais cuidadosas e relatam relacionamentos pais-filho mais próximos<sup>106</sup>. Tem sido relatada associação entre aleitamento materno e uma maior frequência de comportamentos interativos entre mãe e filho, assim como a percepção materna de um sentimento de competência e de uma maior flexibilidade nos cuidados com a criança, além da percepção de filhos com temperamentos mais "fáceis"<sup>107,108</sup>. É possível que esses aspectos comportamentais positivos do aleitamento materno contribuam para uma dieta de transição mais tranqüila e para a adoção de hábitos alimentares mais saudáveis.

O desenvolvimento do hábito alimentar é um processo complexo, que envolve vários fatores. Em geral, a criança apresenta uma predisposição inata para preferir os sabores doces e salgados e rejeitar os ácidos e amargos<sup>109</sup>. Verifica-se também uma neofobia, ou seja, uma tendência a rejeitar alimentos novos, sendo que a oferta repetida do alimento tende a aumentar a aceitação do mesmo<sup>109,110</sup>. A associação com o contexto em que o alimento é ingerido também influencia no desenvolvimento das preferências alimentares<sup>109</sup>. Os pais influenciam o desenvolvimento do hábito alimentar da criança através de suas próprias preferências alimentares, suas atitudes frente à alimentação, interferindo na disponibilidade de alimentos<sup>109-114</sup>.

É possível que os lactentes alimentados ao seio materno desenvolvam mecanismos mais eficazes para regular sua ingestão energética. Tem sido relatado que, em situações nas quais os pais têm um maior controle sobre a alimentação dos filhos, pode haver prejuízo para o desenvolvimento dos mecanismos de auto-regulação da ingestão energética da criança, pois os mecanismos externos de controle podem superar os sinais internos de fome e saciedade<sup>111-115</sup>. Portanto, a alimentação com a mamadeira, por exemplo, poderia favorecer o desenvolvimento do sobrepeso por promover uma ingestão excessiva de leite e/ou por prejudicar o desenvolvimento dos mecanismos de auto-regulação.

Sabe-se, ainda, que a dieta da mãe afeta o sabor do leite materno e que os diferentes sabores interferem na ingestão do lactente. Há evidências de que a experiência com diversos sabores durante a amamentação facilitará, no futuro, a aceitação da criança de novos e variados alimentos<sup>115</sup>.

### Considerações finais e conclusões

Considerando as diversas condições mórbidas associadas à obesidade, bem como sua crescente prevalência e as dificuldades inerentes ao seu tratamento, faz-se necessário que medidas preventivas eficazes sejam identificadas. Prioridade deve ser dada a medidas simples, de baixo custo e sem potenciais efeitos adversos.

A hipótese de que o aleitamento materno teria um efeito protetor contra a obesidade apresenta evidências epidemiológicas a seu favor, bem como plausibilidade biológica; contudo, os dados da literatura ainda são controversos. Se confirmada, representará mais uma das inúmeras vantagens do aleitamento materno, assim como mais uma arma na prevenção da obesidade.

Diferentes definições tanto da exposição quanto do desfecho dificultam a comparação entre os vários estudos. O longo tempo transcorrido entre a exposição e o desfecho também dificulta a análise dessa possível associação, seja propiciando o surgimento de *bias* recordatório ou impondo custo elevado, longa duração e dificuldades operacionais no caso de estudos longitudinais, ou ainda dificultando que todas as variáveis de confusão sejam levadas em consideração.

Os mecanismos potencialmente envolvidos ainda precisam ser esclarecidos. O aleitamento materno envolve diversos aspectos, entre os quais a quantidade de alimento ingerido, a composição desse alimento (tanto do ponto de vista de nutrientes, quanto de fatores bioativos), a época de introdução de alimentos sólidos, o desenvolvimento dos mecanismos regulatórios da ingestão alimentar, assim como aspectos comportamentais associados à relação mãe-filho e à formação do hábito alimentar da criança.

O mecanismo de *imprinting* metabólico é uma explicação atraente. Contudo, esse fenômeno requer desdobramentos, a fim de esclarecer a que nível atua o aleitamento materno, se alterando o número e/ou tamanho dos adipócitos, interferindo nos mecanismos regulatórios hipotalâmicos, modulando as repostas endócrinas, interferindo na expressão gênica ou através de algum outro mecanismo a ser determinado.

A obesidade, com sua multicausalidade e suas múltiplas conseqüências, representa um desafio para o pediatra e para os demais profissionais que trabalham com crianças, constituindo uma das muitas situações em que ações preventivas são capazes de evitar efeitos adversos a longo prazo, nas esferas orgânica e psicossocial.

### Referências

1. Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ, Campbell SM, Johnson CL. Overweight prevalence and trends for children and adolescents - The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149:1085-91.
2. Gortmaker SL, Dietz WH, Sobol AM, Wehler CA. Increasing pediatric obesity in the United States. *AJDC.* 1987;141:535-40.
3. Mei Z, Scalón KS, Grummer-Strawn LM, Freedman DS, Yip R, Trowbridge FL. Increasing prevalence of overweight among US low-income preschool children: The Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance, 1983 to 1995. *Pediatrics.* 1998;101:1-6.
4. Ogden CL, Troiano RP, Briefel RR, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Johnson CL. Prevalence of overweight among preschool children in the United States, 1971 through 1994. *Pediatrics.* 1997;99:1-7.
5. Monteiro CA, Mondini L, Souza ALM, Popkin BM. Da desnutrição para a obesidade: a transição nutricional no Brasil. In: Monteiro CA. Velhos e novos males da saúde no Brasil - A evolução do país e de suas doenças. São Paulo: Editora Hucitec; 1995. p. 247-55.
6. Post CL, Victora CG, Barros FC, Horta BL, Guimarães PRV. Desnutrição e obesidade infantil em duas coortes de base populacional no sul do Brasil: tendências e diferenciais. *Cad Saúde Pública.* 1996;12:49-57.
7. Schonfeld-Warden N, Warden CH. Pediatric obesity. An overview of etiology and treatment. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44(2):339-61.
8. Klein S, Wadden T, Sugerman HJ. AGA technical review on obesity. *Gastroenterology.* 2002;123:882-932.
9. Koletzko B, Girardet JP, Klish W, Tabacco O. Obesity in children and adolescents worldwide: current views and future directions - Working group report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35 Suppl 2:S205-12.
10. Drewnowski A. Nutrition transition and global dietary trends. *Nutrition.* 2000;16:486-7.
11. Popkin BM. The nutrition transition and obesity in the developing world. *J Nutr.* 2001;131:S871-3.
12. Uauy R, Albala C, Kain J. Obesity trends in Latin America: transition from under to overweight. *J Nutr.* 2001;131:S893-9.
13. Vasconcelos-Chaves VL. Tendência secular do sobrepeso e da obesidade em adolescentes masculinos no nordeste do Brasil [dissertação de mestrado]. Recife (PE): Universidade Federal de Pernambuco/CCS/Depto. Materno-Infantil; 2001.
14. Silva GAP, Balaban G, Motta MEFA. Sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes de diferentes classes sócio-econômicas, na cidade de Recife. *Rev Nutr.* No prelo 2002.
15. Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, Freedman DS, Williamson DF, Byers T. Do obese children become obese adults? A review of the literature. *Prev Med.* 1993;22:167-77.
16. Must A. Morbidity and mortality associated with elevated body weight in children and adolescents. *Am J Clin Nutr.* 1996;63 Suppl 3:S445-7.
17. Clarke WR, Woolson RF, Lauer RM. Changes in ponderosity and blood pressure in childhood: the Muscatine Study. *Am J Epidemiol.* 1986;124:195-206.
18. Gutin B, Islam S, Manos T, Cucuzzo N, Smith C, Stachura ME. Relation of percentage body fat and maximal aerobic capacity to risk factors for atherosclerosis and diabetes in black and white seven to eleven year old children. *J Pediatr.* 1994;125: 847-52.
19. Ribeiro Neto JPM. Prevalência de Hipertensão em Escolares Prevenientes de um Colégio Particular da Cidade do Recife [dissertação de mestrado]. Recife (PE): Universidade Federal de Pernambuco/CCS/Depto. Materno-Infantil; 1998.
20. Steinberger J, Moorehead C, Katch V, Rocchini AP. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr.* 1995;126:690-5.
21. Nieto FJ, Szklo M, Comstock GW. Childhood weight and growth rates as predictors of adult mortality. *Am J Epidemiol.* 1992;136:201-13.
22. Goran MI. Metabolic precursors and effects of obesity in children: a decade of progress, 1990-1999. *Am J Clin Nutr.* 2001;73: 158-71.
23. James WPT. Tendências globais da obesidade infantil - conseqüências a longo prazo. *Anais Nestlé.* 2002;62:1-11.
24. Bray GA. Fisiologia e conseqüências da obesidade. *Pediatria Atual.* 2002;15:16-23.
25. Styne DM. Childhood and adolescent obesity - Prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48:1-21.
26. Manton ND, Lipsett J, Moore DJ, Davidson GP, Bourne AJ, Couper RTL. Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust.* 2000;173(9):476-9.
27. Noguchi H, Tazawa Y, Nishinomiya F, Takada G. The relationship between serum transaminase activities and fatty liver in children with simple obesity. *Acta Paediatr Jpn.* 1995;37:621:5.



28. Moran JR, Grishan FK, Halter AS, Greene HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol.* 1983;78:374-7.
29. Iughetti L, Bacchini E, Dodi I, Bianchi A, Caselli G, Cozzini A, et al. Liver damage and obesity in pediatric age. *Pediatr Med Chir.* 1996;18:57-9.
30. Ludwig J, McGill DB, Lindor KD. Review: nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1997;12:398-403.
31. Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:733-9.
32. Kinugasa A, Tsunamoto K, Furukawa N, Sawada T, Kusosoki T, Shimada N. Fatty liver and its fibrous change found in simple obesity of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1984;3:408-14.
33. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology.* 1995;22:1714-9.
34. Eriksson S, Eriksson KF, Bondesson L. Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition. *Acta Med Scand.* 1986;220:83-8.
35. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP, Saviano MC, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci.* 1997;42(7):1428-32.
36. Dewey KG. Is breastfeeding protective against child obesity? *J Hum Lact.* 2003;19:9-18.
37. Kramer MS. Do breast-feeding and delayed introduction of solid foods protect against subsequent obesity? *J Pediatr.* 1981;98:883-7.
38. Kramer MS, Barr RG, Leduc DG, Boisjoly C, McVey-White L, Pless B. Determinants of weight and adiposity in the first year of life. *J Pediatr.* 1985;106:10-4.
39. Kramer MS, Barr RG, Leduc DG, Boisjoly C, Pless B. Infant determinants of childhood weight and adiposity. *J Pediatr.* 1985;107:104-7.
40. Fomon SJ, Rogers RR, Ziegler EE, Nelson SE, Thomas LN. Indices of fatness and serum cholesterol at age eight years in relation to feeding and growth during early infancy. *Pediatr Res.* 1984;18:1233-8.
41. Agras WS, Kraemer HC, Berkovitz RI, Hammer LD. Influence of early feeding style on adiposity at 6 years of age. *J Pediatr.* 1990;116:805-9.
42. Zive MM, McKay H, Frank-Spohrer GC, Broyles SL, Nelson JA, Nader PR. Infant-feeding practices and adiposity in 4-y-old Anglo- and Mexican-Americans. *Am J Clin Nutr.* 1992;55:1104-8.
43. O'Callaghan MJ, Williams GM, Andersen MJ, Bor W, Najman JM. Prediction of obesity in children at 5 years: a cohort study. *J Pediatr Child Health.* 1997;33:311-6.
44. Wadsworth M, Marshall S, Hardy R, Paul A. Breast feeding and obesity. Relation may be accounted for by social factors. *BMJ.* 1999;319:1576.
45. Tulldahl J, Pettersson K, Andersson SW, Hulthen L. Mode of infant feeding and achieved growth in adolescence: early feeding patterns in relation to growth and body composition in adolescence. *Obes Res.* 1999;7:431-7.
46. von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, von Mutius E, Barnert D, Grunert V, et al. Breast feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ.* 1999;319:147-50.
47. Liese AD, Hirsh T, von Mutius E, Keil U, Leupold W, Weiland SK. Inverse association of overweight and breast feeding in 9 to 10-y-old children in Germany. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:1644-50.
48. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, Berkey CS, Frazier L, Rockett HRH, et al. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA.* 2001;285:2461-7.
49. Hediger ML, Overpeck MD, Kuczynski RJ, Ruan J. Association between infant breastfeeding and overweight in young children. *JAMA.* 2001;285:2453-60.
50. Armstrong J, Reilly JJ, Team CHI. Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. *Lancet.* 2002;359:2003-4.
51. Toschke AM, Vignerova J, Lhotska L, Osancova K, Koletzko B, von Kries R. Overweight and obesity in 6-to-14-year-old Czech children in 1991: protective effect of breast-feeding. *J Pediatr.* 2002;141:764-9.
52. Butte NF. The role of breastfeeding in obesity. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48:1-7.
53. Koletzko B, von Kries R. Estaria o desmame precoce associado ao risco posterior de obesidade? *Anais Nestlé.* 2002;62:22-30.
54. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48:1-14.
55. Flier JS, Maratos-Flier E. The stomach speaks – ghrelin and weight regulation. *N Engl J Med.* 2002;346:1662-3.
56. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschöp M. Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance – a hypothalamic perspective. *Endocrinology.* 2001;142:4163-9.
57. Chanoine JP, Yeung LPK, Wong ACK, Birmingham CL. Immunoreactive ghrelin in human cord blood: relation to anthropometry, leptin and growth hormone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35(3):282-6.
58. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY<sub>3-36</sub> physiologically inhibits food intake. *Nature.* 2002;418:650-4.
59. Howard Hughes Medical Institute [homepage on the Internet]. Friedman JM. Genetics of obesity [about 2 screens]. Last updated: July 12, 2002. Available from: <http://www.hhmi.org/science/genetics/friedman.htm>.
60. Hoppin AG, Kaplan LM. The leptin era: new insight into the mechanisms of body weight homeostasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;29:250-64.
61. Vatten LJ, Nilsen ST, Odegaard RA, Romundstad PR, Austgulen R. Insulin-like growth factor I and leptin in umbilical cord plasma and infant birth size at term. *Pediatrics.* 2002;109: 1131-5.
62. Sandoval DA, Davis SN. Leptin: metabolic control and regulation. *J Diabetes Complications.* 2003;17:108-13.
63. Silva SRF. Incentivo farmacológico à recaptação da serotonina: consequências sobre o crescimento e desenvolvimento neonatal em ratos [dissertação de mestrado]. Recife (PE): Universidade Federal de Pernambuco/CCS/Depto. Nutrição; 2002.
64. Kalra SP, Bagnasco M, Otukonyong EE, Dubc MG, Kalra PS. Rhythmic, reciprocal ghrelin and leptin signaling: new insight in the development of obesity. *Regul Pept.* 2003;111:1-11.
65. Bachman ES, Dhillon H, Zhang CY, Cinti S, Bianco AC, Kobilka BK, et al. Adrenergic receptor signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science.* 2002;297:843-5.
66. Parra-Cabrera S, Hernández B, Durán-Arenas L, López-Arellano O. Modelos alternativos para el análisis epidemiológico de la obesidad como problema de salud pública. *Rev Saúde Pública.* 1999;33:314-25.
67. Monteiro CA, Conde WL, Popkin BM. Independent effects of income and education on the risk of obesity in the Brazilian adult population. *J Nutr.* 2001;131:S881-6.
68. Zlochevsky ERM. Obesidade na infância e adolescência. *Rev Paul Ped.* 1996;14:124-33.
69. Fonseca VM, Sichieri R, Veiga GV. Fatores associados à obesidade em adolescentes. *Rev Saúde Pública.* 1998;32:541-9.
70. Nguyen VT, Larson DE, Johnson RK, Goran MI. Fat intake and adiposity in children of lean and obese parents. *Am J Clin Nutr.* 1996;63:507-13.
71. Oliveria AS, Ellison RC, Moore LL, Gillman MW, Garrahe EJ, Singer MR. Parent-child relationship in nutrient intake: the Framingham Children's Study. *Am J Clin Nutr.* 1992;56:593-8.
72. Golan M. Influência dos fatores ambientais domésticos no desenvolvimento e tratamento da obesidade infantil. *Anais Nestlé.* 2002;62:31-42.
73. Ukkola O, Bouchard C. Fatores genéticos e obesidade infantil. *Anais Nestlé.* 2002;62:12-21.
74. Pérusse L, Bouchard C. Gene diet interactions in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72 Suppl 5:S1285-90.
75. Waterland RA, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:179-97.
76. Waterland RA, Garza C. Potential for metabolic imprinting by nutritional perturbation of epigenetic gene regulation. *Public Health Issues Infant Child Nutr.* 2002;48:317-33.
77. Baker SS, Motil KJ, Heyman MB. Research agenda for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition: Nutrition and obesity: Report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition for the Children's Digestive Health and Nutrition Foundation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35 Suppl 3:S281-5.
78. McClellan R, Novak D. Fetal nutrition: how we become what we are? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33:233-44.
79. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in uterus and early infancy. *N Engl J Med.* 1976;295:349-53.

80. Singhal A, Farooqi S, Rahilly SO, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Early nutrition and leptin concentrations in later life. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:993-9.
81. Martorell R, Stein AD, Schroeder DG. Early nutrition and later adiposity. *J Nutr.* 2001;131:S874-80.
82. Morley R, Dwyer T. Early exposures and later health and development. *Public Health Issues Infant Child Nutr.* 2002;48:257-78.
83. Michaelsen KF, Hoppe C, Schack-Nielsen L, Molgaard C. Does an excessive protein intake early in life cause health problems such as obesity later in life? *Public Health Issues Infant Child Nutr.* 2002;48:279-93.
84. Davis MK. Breastfeeding and chronic disease in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48:1-10.
85. Hoffman DJ, Sawaya AL, Verreschi I, Tucker KL, Roberts SB. Why are nutritionally stunted children at increased risk of obesity? Studies of metabolic rate and fat oxidation in shantytown children from São Paulo, Brazil. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:702-7.
86. Troiano RP, Briefel RR, Carroll MD, Bialostosky K. Energy and fat intakes of children and adolescents in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Am J Clin Nutr.* 2000;72 Suppl 5:S1343-53.
87. Atkin LM, Davies PSW. Diet composition and body composition in preschool children. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:15-21.
88. Bandini LG, Schoeller DA, Cyr HN, Dietz WH. Validity of reported energy intake in obese and nonobese adolescents. *Am J Clin Nutr.* 1990;52:421-5.
89. Lissner L, Heitmann BL. Dietary fat and obesity: evidence from epidemiology. *Eur J Clin Nutr.* 1995;49:79-90.
90. Moreno LA, Sarria A, Lazaro A, Bueno M. Dietary fat intake and body mass index in Spanish children. *Am J Clin Nutr.* 2000;72 Suppl 5:S1399-1403.
91. Sichieri R. *Epidemiologia da obesidade.* Rio de Janeiro: Editora da Universidade do Rio de Janeiro; 1998.
92. Willet WC. Dietary fat plays a major role in obesity: no. *Obes Rev.* 2002;3:59-68.
93. Astrup A. Dietary fat is a major player in obesity - but not the only one. *Obes Rev.* 2002;3:57-8.
94. Sunnegardh J, Bratteby LE, Hagman U, Samuelson G, Sjölin S. Physical activity in relation to energy intake and body fat in 8 and 13 year old children in Sweden. *Acta Paediatr Scand.* 1986;75:955-63.
95. Hanley AJG, Harris SB, Gittelsohn J, Wolever TMS, Saksvig B, Zinman B. Overweight among children and adolescents in a native Canadian community: prevalence and associated factors. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:693-700.
96. Damiani D, Carvalho DP, Oliveira RG. Obesidade na infância – um grande desafio! *Pediatria Moderna.* 2000;36:489-528.
97. Warden NAS, Warden CH. Biological influences on obesity. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48:1-8.
98. List JF, Habener JF. Defective melanocortin 4 receptors in hyperphagia and morbid obesity. *N Engl J Med.* 2003 Mar 20; 348(12):1160-3.
99. Wagner CL. Amniotic fluid and human milk: a continuum of effect? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34(5):513-4.
100. Hirai C, Ichiba H, Saito M, Shintaku H, Yamano T, Kusuda S. Trophic effect of multiple growth factors in amniotic fluid or human milk on cultured human fetal small intestinal cells. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:524-8.
101. Hamosh M. Bioactive factors in human milk. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48:1-19.
102. Casabiel X, Pineiro V, Tome MA, Peino R, Dieguez C, Casanueva FF. Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1997;82:4270-3.
103. Lucas A, Blackburn AM, Aynsley-Green A, Sarson DL, Adrian TE, Bloom SR. Breast vs bottle: endocrine responses are different with formula feeding. *Lancet.* 1980;14:1267-9.
104. Klaus M. Mother and infant: early emotional ties. *Pediatrics.* 1998;102:1244-6.
105. Kendall-Tackett KA, Sugarman M. The social consequences of long-term breastfeeding. *J Hum Lact.* 1995;11:179-83.
106. Fergusson DM, Woodward LJ. Breast feeding and later psychosocial adjustment. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1999;13:144-57.
107. Locklin MP, Nober SJ. Does breastfeeding empower women? Insights from a select group of educated, low-income, minority women. *Birth.* 1993;20:30-5.
108. Vandiver TA. Relationship of mothers' perceptions and behaviors to the duration of breastfeeding. *Psychol Rep.* 1997;80:1375-84.
109. Birch LL. Development of food preferences. *Annu Rev Nutr.* 1999;19:41-62.
110. Koivisto UK. Factors influencing children's food choice. *Ann Med.* 1999;31:26-32.
111. Hill AJ. Developmental issues in attitudes to food and diet. *Proc Nutr Soc.* 2002;61:259-66.
112. Johnson SL. Improving preschoolers' self-regulation of energy intake. *Pediatrics.* 2000;106:1429-35.
113. Fisher JO, Birch LL. Eating in the absence of hunger and overweight in girls from 5 to 7 years of age. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:226-31.
114. Johnson SL, Birch LL. Parents' and children's adiposity and eating style. *Pediatrics.* 1994;94:653-61.
115. Birch LL, Fisher JO. Development of eating behaviors among children and adolescents. *Pediatrics.* 1998;101:539-49.

Correspondência:  
 Geni Balaban  
 Rua Sgto. José M. Brasileiro, 530 – Lagoa Seca  
 CEP 63040-170 - Juazeiro do Norte, CE  
 Tel.: (88) 571.6827 / (81) 9262.5470  
 E-mail: genibalaban@hotmail.com