

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**INTERAÇÃO ENTRE RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO
INTRAUTERINO E RELAÇÃO MATERNO-INFANTIL
NO COMPORTAMENTO ALIMENTAR EMOCIONAL
DE CRIANÇAS AOS 48 MESES DE IDADE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

RENATA DE SOUZA ESCOBAR

Porto Alegre, Brasil

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**INTERAÇÃO ENTRE RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO
INTRAUTERINO E RELAÇÃO MATERNO-INFANTIL
NO COMPORTAMENTO ALIMENTAR EMOCIONAL
DE CRIANÇAS AOS 48 MESES DE IDADE**

RENATA DE SOUZA ESCOBAR

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof. Dra. Patrícia Pelufo Silveira

Porto Alegre, Brasil

2013

CIP - Catalogação na Publicação

Escobar, Renata de Souza
Interação entre restrição de crescimento
intrauterino e relação materno-infantil no
comportamento alimentar emocional de crianças aos 48
meses de idade / Renata de Souza Escobar. -- 2013.
83 f.
Orientadora: Patrícia Pelufo Silveira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. retardo do crescimento fetal. 2. comportamento
alimentar. 3. cuidado da criança. I. Silveira,
Patrícia Pelufo, orient. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

02 / 04 / 2014

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Dr. Paulo R. Antonacci Carvalho
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^a. Dr^a. Gisele Gus Manfro
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Roberto Mário Silveira Issler
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Lori e Cláudio, aos meus irmãos
Juliana, Douglas, Ingrid e Gustavo e ao meu esposo,
Carlos Eduardo.

AGRADECIMENTOS

A minha família, em especial ao meu esposo, que me apoiaram na busca deste título.

A minha orientadora, Professora Dra. Patrícia Pelufo Silveira, que me acolheu de maneira tão carinhosa e que demonstrou ser uma orientadora extremamente dedicada, buscando sempre estimular e proporcionar novas oportunidades para seus orientandos.

Aos colegas do Grupo DOHAD e demais colegas de mestrado pelas contribuições e trocas durante os experimentos, coletas de dados, disciplinas cursadas e clubes de revista.

À equipe do MAVAN pela parceria e de modo especial ao Dr. Michael J. Meaney e ao Dr. Robert D. Levitan pela coordenação e execução desse projeto multiprofissional.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente pela oportunidade.

Ao chimarrão que me manteve acordada e me permitiu escrever mesmo nos momentos de maior cansaço.

A todos que de alguma maneira contribuíram na realização deste trabalho.

Resumo

Introdução: O ambiente fetal é atualmente bem reconhecido pela sua importante contribuição à saúde e influência na predisposição a doenças crônicas como obesidade, hipertensão e diabetes mellitus tipo 2, ao longo da vida. Indivíduos nascidos com restrição de crescimento intrauterino (RCIU), especialmente do sexo feminino, em geral, apresentam preferência por uma dieta menos saudável, o que pode contribuir para o maior risco de doenças crônicas nessa população. A relação maternal de baixa qualidade na infância está associada a maior risco de desenvolver distúrbios psiquiátricos, como ansiedade e depressão, assim como obesidade na adolescência. Além disso, a sobreingestão alimentar emocional (definida como comer em resposta ao estímulo emocional ao invés de sentimentos de fome) está relacionada com o excesso alimentar, aumento do consumo de doces e gorduras e sobrepeso. É possível que crianças nascidas com RCIU sejam mais sensíveis a variações ambientais como o cuidado materno, e que a interação entre estes fatores seja capaz de modular o comportamento alimentar nestes indivíduos. **Objetivo:** Avaliar a interação entre a RCIU e o cuidado materno na sobreingestão emocional aos 4 anos de idade. **Metodologia:** Trata-se de uma análise preliminar de uma coorte canadense de nascimentos (*Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment* – MAVAN). As avaliações do crescimento fetal foram baseadas na razão de peso ao nascer. Aos 48 meses de idade, foram aplicados o Questionário do Comportamento Alimentar Infantil (CEBQ) e filmada a interação mãe-criança durante uma tarefa estruturada (GESU), na qual as duplas são instruídas a reproduzir a imagem de uma casa, em conjunto, utilizando o brinquedo *Etch-a-Sketch* (Conhecido como Quadro Mágico, no Brasil). Utilizou-se a escala “*atmosphere*” (ATM) da GESU, que avalia a atmosfera geral de toda a sessão por meio de uma escala que varia de 1, “muita discórdia e conflito, nenhuma expressão de sentimentos positivos” até 9 “Muito harmoniosa, agradável, pacífica, sem conflitos ou expressão de sentimento negativos”. Nessa fase, foram avaliadas 195 crianças. Um modelo de regressão linear, ajustado pelo IMC e separado por sexo, foi realizado para avaliar a correlação entre a RCIU e o escore de cuidado materno, aos 48 meses, no sobre-consumo emocional medido pelo CEBQ, considerando significativo um $P < 0,05$. **Resultados:** Não havia diferenças entre RCIU e não RCIU na distribuição de sexos, educação e renda maternas, nem no escore “*Atmosphere*” do GESU. O modelo de regressão linear foi significativo para meninas ($r^2=0,204$, $p=0,012$) com efeitos isolados do IMC ($B=0,076$, $p=0,048$) e da ATM ($B=-0,229$, $p=0,019$) na sobreingestão emocional. Além disso, vimos uma interação entre BWR e ATM ($B=0,881$, $p=0,038$), no qual meninas restritas e com pior escore ATM (pior qualidade de interação com a mãe) têm maior sobreingestão emocional aos 4 anos de idade. Nenhum efeito foi visto em meninos ($r^2 = 0,012$, $p=0,331$). **Conclusão:** A qualidade da interação mãe-filho parece ser um importante modulador da sobreingestão emocional em meninas, especialmente aquelas nascidas com baixo peso, aos 4 anos de idade.

Palavras-chave: Retardo do crescimento fetal, comportamento alimentar, cuidado da criança

Abstract

Introduction: The fetal environment is nowadays well recognized for its important contribution to the long-term health and influence in the predisposition to chronic diseases such as obesity, hypertension and type 2 diabetes mellitus. Individuals born with intrauterine growth restriction (IUGR), especially females, demonstrate a general preference for a less healthy food choices during development, what could contribute for the increased risk for chronic disease in this population. Low maternal care in childhood is associated with increased risk for developing psychiatric disorders such as anxiety and depression, as well as obesity in adolescence. In addition, emotional overeating (defined as eating in response to the emotional stimulus rather than feelings of hunger) is related to excessive food consumption, an increased sweets and fats intake and overweight. It is possible that children born with intrauterine growth restriction are more sensitive to environmental changes such as maternal care, and the interaction between these factors are able to modulate feeding behavior in these individuals. **Objective:** Investigate the interaction between intrauterine growth restriction and maternal care on emotional overeating at 4 years old children. **Methods:** This is a preliminary analysis of a Canadian Birth Cohort (Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment - MAVAN). The study sample included 195 children from the city of Montreal, Quebec, and Hamilton, Ontario. The IUGR assessment was based on fetal growth ratio of birth weight. At 48 months of age, mothers complete the Child Eating Behavior Questionnaire (CEBQ) and the mother-child interaction was filmed during a structured task ("Etch a sketch") for posterior scoring of the maternal behavior, in which the pairs are instructed to reproduce a house image together using the Etch-a-Sketch toy. We used the scale "atmosphere" (ATM) of GESU, that characterizes the general atmosphere during the play activity through a scale ranging from 1, "a lot of disagreement and conflict, no expression of positive feelings" to 9 "Very harmonious, pleasant, peaceful, without conflict or negative feelings expressed". A linear regression model adjusted for BMI and split by sex was built to analyze the interaction between the ATM score and the birth weight status (IUGR or not) on the emotional overeating domain of the CEBQ. **Results:** There were no differences between IUGR and non-IUGR in the distribution of gender, maternal education and income, or the ATM score of GESU. The model was significant for girls ($r^2=0.204$, $p=0.012$) with isolated effects of BMI ($B=0.076$, $p=0.048$) and ATM score ($B=-0.229$, $p=0.019$) on emotional overeating. Moreover, there was an interaction between IUGR and ATM ($B=0.881$, $p=0.038$), in which IUGR girls with worse ATM scores have increased emotional overeating at 4 years of age. No effects were seen in boys ($r^2=0.012$, $p=0.331$). **Conclusion:** The quality of mother-child interaction seems to be important to prevent emotional overeating and overweight in girls, especially those born IUGR, at 4 years of age.

Key-words: maternal care, emotional overeating, appetite, IUGR

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – “Linha do tempo” que ilustra cada momento do presente estudo, dentro do projeto MAVAN, bem como a avaliação do BWR, aplicação dos testes *Etch-a-Sketch* e CEBQ e avaliação antropométrica das crianças..... 32

Figura 2 – Brinquedo utilizado no teste *Etch-a-Sketch* (GESU)..... 34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos participantes do estudo de acordo com a classificação do peso no nascimento (RCIU ou não-RCIU)..... 37

Tabela 2 – Correlação de Pearson entre o escore de sobre-ingestão alimentar emocional mensurada pelo CEBQ aos 48 meses de idade e IMC na mesma idade e aos 60 e 72 meses de idade em meninos e meninas de acordo com o status de RCIU..... 38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AIG	Adequado para Idade Gestacional
CRH	Hormônio liberador de corticotrofinas
ARC	Núcleo Arqueado Hipotalâmico
CEBQ	<i>Child Eating Behavior Questionnaire</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
HPA	Hipotálamo - Pituitária - Adrenal
MAVAN	<i>Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment</i>
IP	Índice Ponderal
PIG	Pequeno para Idade Gestacional
RCIU	Restrição de Crescimento Intra-Uterino
GCs	Glicocorticóides
RNA	Ácido ribonucleico
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
DA	Dopamina
CCK	Colecistoquinina
NPY	Neuropeptídeo Y
NAC	Núcleo accumbens
OFC	Córtex orbitofrontal
ACC	Giro de cíngulo
BWR	<i>Birth Weight Ratio</i>
EAS	<i>Etch-a-Sketch</i>
ATM	Ambiente
LICO	<i>Low Income Cut Off</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PYY	Peptídeo YY
TAG	Triacilglicerídeos
GR	Receptor Glicocorticóide
DNA	Ácido desoxirribonucleico
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	12
2.1 AMBIENTE FETAL ADVERSO E SEUS DESFECHOS.....	12
2.2 PROGRAMAÇÃO DO APETITE E RISCO PARA SOBREPESO E DOENÇAS METABÓLICAS.....	15
2.3 PROGRAMAÇÃO DA PREFERÊNCIA ALIMENTAR.....	18
2.4 CUIDADO PARENTAL E COMPORTAMENTO ALIMENTAR.....	21
2.5 ESTRESSE, CONSUMO ALIMENTAR E COMER EMOCIONAL.....	24
3 JUSTIFICATIVA.....	28
4 OBJETIVOS.....	29
4.1 OBJETIVO GERAL.....	29
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
5 HIPÓTESE.....	30
6 METODOLOGIA.....	31
6.1 PROJETO MAVAN (MATERNAL ADVERSITY, VULNERABILITY AND NEURODEVELOPMENT).....	31
6.2 VARIÁVEIS PREDITORAS.....	32
6.3 DESFECHOS.....	35
6.4 ASPECTOS ÉTICOS.....	35
6.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	36
7 RESULTADOS.....	37
8 DISCUSSÃO.....	39
9 CONCLUSÃO.....	53
REFERÊNCIAS.....	54
ANEXO A – ARTIGO.....	68

1 INTRODUÇÃO

Inúmeros estudos, em humanos e modelos animais, têm confirmado que o risco de obesidade e a programação do apetite e preferências alimentares, ao longo da vida, podem ser influenciados ou “programados” pelo ambiente fetal (VICKERS *et al.*, 2000; JIA *et al.*, 2008; DESAI *et al.*, 2007, BARBIERI *et al.*, 2009; LUSSANA *et al.*, 2008; STEIN *et al.*, 2009).

Com relação ao cuidado materno, encontra-se bem documentado o quanto a qualidade da relação materno-infantil afeta o neurodesenvolvimento, regulação emocional e resposta ao estresse da criança (SCHORE, 2001; WATERS *et al.*, 2010). Diversos estudos apontam para a influência da relação parental e comportamento dos pais sobre o comportamento alimentar da prole e comer emocional de crianças (VENTURA & BIRCH, 2008, EISENBERG *et al.*, 1999, TOPHAM *et al.*, 2011), assim como sua influência no excesso de peso das mesmas (BERGE *et al.*, 2010; RHEE *et al.*, 2006).

Considerando que a qualidade do ambiente pós-natal pode ter um efeito moderador ou cumulativo sobre os riscos relacionados à vida fetal, este trabalho tem como objetivo principal avaliar o impacto da restrição de crescimento intrauterino e sua associação com o cuidado maternal, no comportamento alimentar emocional de crianças de 48 meses de idade.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 AMBIENTE FETAL ADVERSO E SEUS DESFECHOS

O ambiente fetal é atualmente bem reconhecido pela sua importante contribuição à saúde e influência na predisposição a doenças ao longo da vida. Apesar de várias evidências deste fenômeno já existirem na literatura desde o início do século XX, foi no final da década 1980 que esta idéia se consolidou através dos estudos de Hales e Barker (HALES & BARKER, 1992). A hipótese das origens fetais das doenças do adulto, ou “Hipótese de Barker”, afirma que fatores ambientais, em particular a nutrição, agem na vida precoce, programando riscos adversos à saúde na vida adulta (revisado em PORTELLA *et al.*, 2012). Barker *et al.*, 1993, propôs que a programação fetal, em resposta a desnutrição na gestação, altera permanentemente a estrutura, função e metabolismo corporal, levando a doenças cardiovasculares na vida adulta. Esta associação tem sido postulada como sendo uma resposta adaptativa a um ambiente fetal adverso para proteger o crescimento de órgãos importantes, como o cérebro, em detrimento de outros, resultando em um metabolismo pós-natal alterado. Estas adaptações, constituem o denominado "fenótipo poupador" (HALLES & BARKER, 1992), e têm como propósito aumentar a sobrevivência pré-natal em condições de nutrição inadequada. No entanto, quando a nutrição é mais abundante no ambiente pós-natal do que no ambiente pré-natal, as mudanças adotadas pelo feto antes do nascimento podem levar a um descompasso entre a ingestão, armazenamento e gasto energético, resultando em um aumento subsequente do risco de doenças (BARKER, 1992, GLUCKMAN & HANSON, 2004). Segundo Barker *et al.*, 2002, pessoas pequenas ao nascimento têm um risco aumentado para doença coronariana, hipertensão arterial e diabetes tipo 2. Programação fetal é, portanto, um

conceito que identifica as condições do ambiente uterino como determinantes para o aumento do risco de doenças na vida adulta (SARR *et al.*, 2012).

O termo restrição de crescimento intrauterino (RCIU), condição que acomete aproximadamente 3 a 10% de todos recém-nascidos, é o resultado comum de uma série de condições maternas, fetais e placentárias que impedem que o feto atinja seu potencial total de crescimento intraútero. Essa expressão é mais comumente utilizada para descrever neonatos com um peso ao nascimento igual ou abaixo de dois desvios-padrões para a idade gestacional (LEITNER *et al.*, 2007). Há uma especial confusão em relação à utilização dos termos “pequeno para idade gestacional (PIG)” e “restrição de crescimento intrauterino”. Bebês nascidos PIG são, frequentemente, presumidos como tendo sofrido retardo de crescimento *in utero*. No entanto, o grupo de crianças classificadas como PIG refere-se a todas as crianças nascidas com peso menor que o percentil 10 para idade gestacional, incluindo tanto crianças com crescimento normal, e que são apenas constitucionalmente pequenas, quanto crianças que são pequenas por razões patológicas (PRYOR, 1997). Segundo Wollmann, 1998, a utilização do termo PIG superestima o percentual de crianças nascidas com restrição de crescimento intrauterino, pois dessa maneira, 10% de todos os nascidos vivos sofreriam RCIU.

Olsen *et al.*, 2007, utilizam o termo “falha de crescimento” (*failure to thrive*) para descrever um indicador de problemas físicos e psicossociais na primeira infância associado com retardo de crescimento e déficits cognitivos. A “falha de crescimento” abrange uma ampla gama de indicadores antropométricos, geralmente baseadas nas curvas de percentis de peso e estatura.

Como dito acima, a restrição de crescimento intrauterino descreve um feto que não atinge seu potencial de crescimento pleno. Distúrbios maternos, fetais ou placentários que ocorrem sozinhos ou em combinação, tornam o crescimento do feto reduzido (<2 desvios-padrão para a idade gestacional) e em risco para evento perinatal adverso e sequelas de longo

prazo (LEITNER *et al.*, 2007). Recém-nascidos com RCIU recebem uma quantidade reduzida de nutrientes essenciais no útero, resultando em uma falha crônica de crescimento, e constituem um grupo de alto risco para a morbidade e mortalidade perinatal e ao longo de toda a vida, sendo que este grupo é responsável por 50% das mortes perinatais que ocorrem em prematuros e 20% das mortes em crianças a termo (FIGUERAS & GARDOSI, 2009).

Fatores associados com a RCIU incluem problemas de saúde e de nutrição materna, como hipertensão e pré-eclâmpsia, infecções, como malária e doença inflamatória intestinal, hipóxia (asma, bronquiectasias, etc.), diabetes, glomerulonefrite e desnutrição. Altura e peso materno pré-gestacional, ganho de peso na gestação, baixa idade materna, etnia, filho anterior nascido com RCIU e uso de tecnologias reprodutivas também estão entre as condições maternas associadas com a RCIU. Viver em locais de altitude elevada, baixo nível socioeconômico, alta paridade, uso de alguns medicamentos, consumo de drogas, tabagismo materno e falta de higiene pessoal e sexual aparecem entre os fatores ambientais associados com a RCIU. A probabilidade de RCIU aumenta quando a gravidez é complicada por uma condição médica subjacente que imponha algum estresse ao feto, tal como fluxo restrito da artéria umbilical, trombo microvascular e diminuição da perfusão uterina (WOLLMANN, 1998; POLLACK & DIVON, 1992; TUDEHOPE *et al.*, 2013).

Condições fetais associadas à RCIU incluem anormalidades cromossômicas, trissomias autossômicas, monossomias e deleções, erros inatos do metabolismo, infecções congênitas e má formações cardiovasculares, gastrointestinais, genitourinárias, displasias esqueléticas, entre outras (WOLLMANN, 1998).

Existe uma forte correlação entre RCIU e disfunções placentárias. A placenta afeta o crescimento fetal de três maneiras diferentes: funcionalmente devido a alterações morfológicas, metabolicamente e pela secreção hormonal e de fatores de crescimento para a circulação materna e fetal. As anormalidades placentárias incluem mosaicismo

cromossômico, infartos e lesões focais, placentação anormal (placenta prévia) e fluxo placentário reduzido. As variações metabólicas e hormonais incluem variações do hormônio do crescimento, lactogênio placentário, insulina, esteróides e dos fatores de crescimento (WOLLMANN, 1998).

A restrição de crescimento intrauterino desempenha um importante papel em desfechos de curto e longo prazo, que se reflete na relativamente elevada incidência de disfunção cerebral e comprometimento neurológico, bem como falha no crescimento somático (FATTAL-VALEVSKI *et al.*, 2009). O acompanhamento de crianças nascidas com RCIU sugere que elas apresentam maiores taxas de insucesso escolar, problemas comportamentais, déficit de atenção, atraso de linguagem, déficits neurológicos, e síndrome da morte súbita do lactente (TUDEHOPE *et al.*, 2013).

Modelos animais também têm demonstrado os efeitos dos eventos da vida precoce sobre desfechos metabólicos e comportamentais na vida adulta. Existem evidências de que a restrição de proteínas na dieta materna durante a gestação leva a uma maior susceptibilidade à obesidade em ratos adultos, com uma diferença aparente já aos 7 dias de vida (OZANNE *et al.*, 2004; ZAMBRANO *et al.*, 2006). Restrição calórica materna pré-natal também está associada com maior deposição de gordura da prole frente a uma dieta hipercalórica ou com alto teor de gorduras (DESAI *et al.*, 2005; VICKERS *et al.*, 2000). Estudos animais têm consistentemente demonstrado um aumento na ingestão calórica entre ratos nascidos com baixo peso, resultado de reduzida resposta anorexígena, de vias neurais e sinalização neuronal (PORTELLA *et al.*, 2012; VICKERS *et al.*, 2000; JIA *et al.*, 2008; DESAI *et al.*, 2007).

2.2 PROGRAMAÇÃO DO APETITE E RISCO PARA SOBREPESO E DOENÇAS METABÓLICAS.

Embora muito se fale sobre o papel dos fatores ambientais, incluindo a disponibilidade de alimentos altamente calóricos e estilos de vida sedentários, existem evidências de que a predisposição para a obesidade pode ser programada ou pré-determinada ainda no útero. Os mecanismos que levam à obesidade incluem a programação da via do apetite no hipotálamo e dos sinais que regulam a lipogênese. Esses processos incluem sensores de nutrientes, modificações epigenéticas e alterações nas células-tronco precursoras de neurônios de apetite/saciedade e adipócitos, modulados para potencializar a obesidade da prole (ROSS & DESAI, 2013).

O apetite é controlado principalmente por um complexo circuito de núcleos hipotalâmicos envolvidos na sinalização do apetite/saciedade. O principal responsável pela regulação do apetite é o núcleo arqueado hipotalâmico (ARC). Os efeitos nutricionais durante o período fetal e/ou neonatal podem programar permanentemente a estrutura e função do ARC e influenciar o apetite e o desenvolvimento da obesidade (ROSS & DESAI, 2013).

O sistema homeostático de regulação da ingestão alimentar inclui reguladores hormonais da fome, saciedade e níveis lipídicos como a grelina, leptina, insulina entre outros. A leptina é um hormônio secretado pelos adipócitos que sinaliza o tamanho dos estoques periféricos de energia. Ela sinaliza a diminuição a ingestão alimentar quando as reservas de energia aumentam (RANGEL, 2013).

A grelina é um hormônio peptídico secretado pelo intestino que influencia o início e o término da ingestão alimentar. Sua concentração aumenta com a fome, antes das refeições, e diminui com a saciedade (CUMMINGS *et al.*, 2001).

Semelhantemente à leptina, a insulina também é considerada como um sinalizador de adiposidade, apesar de apresentar diferenças importantes com relação à leptina. Enquanto a leptina é secretada diretamente dos adipócitos de acordo com sua atividade metabólica, a

insulina é secretada a partir de células beta do pâncreas, em resposta ao aumento de glicose circulante (SHI *et al.*, 2009).

Estudos em modelos animais têm confirmado que o risco de obesidade e a programação do apetite ao longo da vida podem ser influenciados ou “programados” pelo ambiente fetal. Ao submeter ratas prenhas a restrição alimentar severa para promover RCIU nos filhotes, Vickers *et al.*, 2000, constataram que a ingestão alimentar na prole de mães desnutridas foi significativamente maior no período pós-natal precoce do que nas fêmeas controle. A hiperfagia aumentou ainda mais com a idade e com a oferta de alimentação hipercalórica. Os ratos RCIU também apresentaram aumento da adiposidade, elevação da pressão arterial sistólica e concentrações de insulina plasmática e leptina significativamente aumentadas.

Para determinar o quanto a hiperfagia da prole resulta de vias anorexígenas alteradas, Desai *et al.*, 2007, examinaram as vias de sinalização da leptina de ratos recém-nascidos e as respostas à ingestão alimentar de ratos adultos para duas substâncias supostamente anorexígenas (leptina e sibutramina) na prole RCIU. A prole RCIU demonstrou resistência aos agentes anorexígenos, leptina e sibutramina, evidenciado pela menor redução no consumo alimentar e uma menor perda de peso quando comparada aos ratos controles. Esta função anorexígena reduzida, juntamente com a função orexígena normal ou aumentada, pode contribuir para o desenvolvimento da obesidade programada em proles de ratos RCIU.

Para examinar os potenciais efeitos programados pela RCIU, Jia *et al.*, 2008, estudaram a ação da grelina no ARC e do núcleo ventromedial de ratos adultos, previamente submetidos à restrição alimentar *intra-útero*. Foi realizada a adoção cruzada de ratos de mães restritas (FR) por ratas controles (*ad libitum*) gerando 3 grupos: FR/ *ad libitum*, FR/FR e *ad libitum/ad libitum*, com a finalidade de isolar os efeitos da desnutrição intrauterina. Nos filhotes FR/*ad libitum* que apresentaram hiperfagia e obesidade, a grelina excitou mais e

inibiu menos neurônios do ARC, quando comparado com ratos controles ou FR/FR, fornecendo evidências de que a programação de mecanismos orexígenos/anorexígenos depende da nutrição durante a gestação e período neonatal precoce.

Desai *et al.*, 2005 estabeleceram um modelo animal de desnutrição materna, que resultava em filhotes com RCIU com níveis diminuídos de leptina no plasma. As ratas prenhes do grupo restrito recebiam 50% a menos de ração do que as fêmeas do grupo *ad libitum*. Após o nascimento dos filhotes era realizada a adoção cruzada por metade dos filhotes de cada grupo. Quando fornecidos cuidados normais, os recém-nascidos com RCIU demonstraram aumento significativo do consumo alimentar, com rápido *catch-up*, resultando em síndrome metabólica quando adultos, incluindo a obesidade, aumento do percentual de gordura corporal, anormalidades lipídicas e resistência à insulina.

2.3 PROGRAMAÇÃO DA PREFERÊNCIA ALIMENTAR

Além do risco de desenvolver doenças metabólicas, as adversidades fetais parecem levar os indivíduos a preferir alimentos específicos ao longo da vida. Embora o apetite seja o maior determinante da ingestão calórica, o consumo alimentar é significativamente mediado por mecanismos hedônicos, preferências alimentares e comportamento social. A hipótese do fenótipo poupador foca na programação do metabolismo durante o desenvolvimento fetal, mas alguns estudos sugerem que padrões obesogênicos do comportamento alimentar também sejam programados pela adversidade fetal precoce e baixo peso ao nascer (PORTELLA *et al.*, 2012).

Em estudo de uma coorte de nascidos vivos, do município de Ribeirão Preto, no Estado de São Paulo, Brasil, foram analisados os hábitos alimentares de 2063 indivíduos com a finalidade de investigar sua associação com a RCIU. Para avaliar o consumo alimentar

foram aplicados questionários de frequência alimentar e a RCIU foi determinada através da razão de peso ao nascer (razão entre o peso ao nascer da criança e a média de peso ao nascer da população de mesmo sexo e idade gestacional). Os indivíduos foram classificados em não restritos, severamente restritos e moderadamente restritos. Aos 24 anos de idade, mulheres que sofreram RCIU severa apresentaram maior preferência por carboidratos do que proteína (expressa pela razão carboidrato/proteína) e maiores índices cintura-quadril, apesar de não terem sinais de resistência à insulina ou diabetes mellitus (BARBIERI *et al.*, 2009).

Outros trabalhos também relatam que indivíduos expostos à escassez nutricional durante a gestação apresentam preferências alimentares específicas. Lussana *et al.*, 2008, avaliaram o consumo alimentar de 730 indivíduos participantes da *Dutch Famine Birth Cohort* e verificaram que pessoas expostas à fome, no início da gestação, eram duas vezes mais propensas a consumir uma dieta rica em gordura do que as não expostas, aos 58 anos de idade. Durante os meses finais da Segunda Guerra Mundial houve um período de extrema escassez de alimentos no oeste dos Países Baixos, conhecido como a "Fome Holandesa". A *Dutch Famine Birth Cohort* inclui homens e mulheres que nasceram nessa época, em um dos principais hospitais de Amsterdam.

Em outro estudo envolvendo uma amostra diferente de indivíduos expostos à fome holandesa, Stein *et al.*, 2009, constataram que indivíduos expostos à fome na primeira metade da gestação, quando comparados com seus controles hospitalares e irmãos do mesmo sexo não expostos à fome, relataram maior ingestão absoluta de energia, gordura e proteína e menor ingestão de carboidratos, reforçando a hipótese de que as preferências alimentares, mais do que escolhas, podem ser estabelecidas pela programação fisiológica no início da vida.

Ao contrário dos estudos anteriores que examinaram especificamente a associação entre a fome ou a restrição do crescimento intrauterino e a ingestão de nutrientes na vida adulta, estudo de Perälä *et al.*, 2012, avaliou a associação entre o índice ponderal (IP = Peso

[Kg]/ Comprimento [m³]), peso e comprimento ao nascer e a ingestão de alimentos e nutrientes na idade adulta. O estudo avaliou 836 homens e 961 mulheres de uma grande coorte prospectiva de nascimentos em Helsinque, Finlândia e verificou que, entre 56 e 70 anos de idade, indivíduos que nasceram com menor índice ponderal apresentam menor consumo de frutas e produtos à base de centeio. Para cada quilograma a mais de peso ao nascer, houve uma associação com consumo diário de frutas 83g maior. O IP e peso ao nascer também foram inversamente associados com a ingestão de ácidos graxos monoinsaturados. Não houve associação entre IP ou peso ao nascer e consumo de ácidos graxos saturados e poliinsaturados. Além disso, aqueles que eram pequenos no nascimento tiveram maior consumo de gordura total e menor consumo de carboidratos (em % diário de energia) e fibras.

Kaseva *et al.*, (2013) estudaram 151 adultos com idades entre 19 e 27 anos nascidos pretermos com peso muito baixo ao nascer ($\leq 1500\text{g}$) e 156 controles nascidos a termo, não pequenos para idade gestacional, pareados por sexo, idade e hospital de nascimento. Os casos foram selecionados a partir do *Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults*, coorte prospectiva composta por 335 participantes, nascidos com peso muito baixo, no *Children's Hospital do Helsinki University Central Hospital*, entre 1978 e 1985. Os participantes que responderam ao convite para participar do estudo e completaram o recordatório alimentar de 3 dias foram incluídos no estudo. Uma nutricionista treinada entrevistou os participantes para garantir o correto preenchimento do recordatório alimentar. Durante a visita os participantes foram pesados e medidos e tiveram seu Índice de Massa Corporal (IMC) calculado, além de responderem a um questionário com questões sobre fumo, histórica médica, uso de medicações e escolaridade dos pais. Dados da saúde perinatal foram coletados direto dos registros hospitalares. A ingestão alimentar e o conteúdo de macro e micronutrientes foram calculados utilizando um programa para análise dietética. Os pesquisadores encontraram uma menor média diária de ingestão de vegetais, frutas, *berries* e laticínios. Não foram

encontradas diferenças na ingestão energética de carboidratos, proteínas e gorduras, assim como no consumo de sal. Os participantes nascidos com muito baixo peso ao nascer apresentaram menor ingestão diária de cálcio, vitamina D e colesterol e um maior consumo de ácidos graxos essenciais.

Outro estudo, realizado por Silveira *et al.*, 2012, verificou que as meninas com RCIU são também mais impulsivas diante uma recompensa doce. Utilizando uma tarefa de atraso de recompensa com crianças canadenses de 3 anos de idade, os pesquisadores constataram que entre as crianças nascidas com RCIU, as meninas eram menos capazes de retardar o impulso para comer do que os meninos. O teste consistia em pedir para que as crianças aguardassem um sinal sonoro para comer um único e pequeno confeito achocolatado (MM's®) colocado sobre a mesa a sua frente. O teste foi realizado usando quatro intervalos de tempo distintos como atrasos (10, 20, 15 e 30 segundos). Na metade do tempo de cada intervalo, o pesquisador levantava a sineta, mas não a tocava. As crianças receberam uma pontuação para cada teste com base nas tentativas de comer o doce antes da sineta tocar. Os autores verificaram que, em meninas, a RCIU contribuiu também para um comportamento alimentar mais impulsivo.

2.4 CUIDADO PARENTAL E COMPORTAMENTO ALIMENTAR

Para Georgieff, 1998, existe a possibilidade de que déficits de longo prazo no neurodesenvolvimento de crianças com RCIU sejam, em parte, devido a fatores ambientais pós-natais e não apenas da restrição de crescimento no desenvolvimento cerebral fetal, estabelecendo uma associação entre fatores ambientais e orgânicos. O desenvolvimento de crianças com RCIU não depende, portanto, apenas de como o crescimento fetal ficou

comprometido no útero, mas também das características do próprio sujeito e do ambiente na qual está inserido, incluindo o ambiente familiar (LANDRY, 1998).

Ventura e Birch, 2008, propõem um modelo bidirecional no qual os pais influenciam o peso da criança diretamente, através da genética e também indiretamente através de suas preferências alimentares, assim como o peso e o comportamento alimentar da criança, influenciam o comportamento dos pais.

Mães de crianças com RCIU tendem a expressar maior preocupação com seus filhos do que mães de crianças nascidas com peso normal, assim como mães com menor escolaridade e pior condição socioeconômica podem fornecer menos oportunidades de estímulos às crianças. Para Gorman *et al*, 2001, que avaliaram o desenvolvimento de crianças nascidas PIG e com peso normal, aos 6 meses de idade, as características da criança e do comportamento maternal podem variar em função do peso ao nascer, e esses padrões comportamentais estão relacionados com as diferenças no desenvolvimento, ao longo do tempo.

Encontra-se bem documentado o quanto a qualidade da relação materno-infantil afeta o neurodesenvolvimento, regulação emocional e resposta ao estresse da criança (SCHORE, 2001; WATERS *et al*, 2010). Respostas extremas ou prolongadas ao estresse estão associadas com a desregulação dos sistemas fisiológicos envolvidos no balanço energético, o que pode levar à obesidade (CALABRESE *et al.*, 2009; LUPIEN *et al.*, 2009; VGONTZAS *et al.*, 2008). Estudo de Anderson *et al.*, 2012, demonstrou que crianças que experimentaram uma relação maternal de baixa qualidade na infância, caracterizada por baixa sensibilidade materna e apego inseguro, apresentaram maior risco de desenvolver obesidade na adolescência.

Para Halberstadt *et al.*, 2009, crianças de famílias com baixa capacidade de resposta afetiva (baixa expressão de emoção e carinho) possuem menor percepção emocional e pior regulação das emoções. Crianças de famílias de baixo envolvimento afetivo (baixa conexão

familiar) experimentam maior sofrimento emocional e apresentam comportamentos alimentares menos saudáveis (MELLIN *et al.*, 2002).

Parentalidade e interação familiar, visto sua influência no desenvolvimento geral das crianças, parecem ter uma importante relação com o comer emocional das mesmas. Crianças cujos pais tendem a minimizar a expressão das emoções ou punir a expressão de emoções negativas tendem a ser mais emocionalmente reativas, mais intensas na expressão emocional, menos capazes de regular suas emoções e mais propensas a usar táticas de escape para lidar com problemas emocionais (EISENBERG *et al.*, 1999).

O estilo parental é uma característica dos pais, que é estável e constitui o ambiente diário e o contexto emocional da educação infantil. Os quatro estilos parentais clássicos são: com autoridade, excessivamente autoritário, permissivo e negligente. Os estilos parentais são baseados em duas dimensões: o grau de responsividade e o grau de exigência dos pais. A responsividade reflete o quanto os pais promovem a individualidade, a auto-regulação e a auto-afirmação da criança, correspondendo e apoiando as necessidades e demandas de seus filhos. Enquanto que a exigência é a medida do quanto os pais estimulam o auto-controle e responsabilidade em seu filho, por meio da supervisão parental, regras e disciplina (DARLING & STEINBERG, 1993; MACCOBY, 2000; BERGE *et al.*, 2010).

Pais com autoridade equilibram altos níveis de exigência com altos níveis de responsividade. Pais autoritários apresentam altos níveis de exigência e baixos níveis de responsividade. Pais do estilo parental permissivo expressam baixos níveis de exigência e altos níveis de responsividade. Pais negligentes apresentam baixos níveis de exigência e baixos níveis de responsividade. Assim, estilos parentais com autoridade fornecem a estrutura e o apoio necessário para que as crianças internalizem e mantenham comportamentos positivos, enquanto, estilos parentais autoritários, permissivos e negligentes podem interferir na capacidade das crianças de aprender a auto-regulação, incluindo a regulação da ingestão

alimentar (BERGE *et al.*, 2010). Entre os quatro estilos parentais, pais autoritários parecem estar mais fortemente associados com maior risco de excesso de peso entre as crianças (RHEE *et al.*, 2006).

Estudo de Berge *et al.*, 2010, que investigou questões relacionadas à alimentação e o peso entre 4.764 adolescentes americanos encontrou associação significativa entre o estilo parental autoritário materno e o aumento do IMC em meninos. A ocorrência concomitante de uma mãe com estilo parental autoritário e um pai com estilo parental negligente aumentou a probabilidade dos filhos de terem um IMC elevado.

Em estudo de Topham *et al.*, 2011, filhos de mães com autoridade, mães que menos minimizavam as emoções da criança ou pertencentes a famílias emocionalmente mais sensíveis eram menos propensos a relatar comer em resposta a emoções negativas. O envolvimento afetivo da família, a resposta punitiva à emoção da criança e estilos parentais extremamente controladores e permissivos, não foram significativamente relacionados ao comer emocional da criança.

Não foram encontrados estudos que avaliassem a relação parental e comer emocional de crianças nascidas com RCIU. Em estudo de Snoek *et al.*, 2007, baixo suporte materno, elevado controle psicológico e elevado controle comportamental foram todos relacionados ao aumento da compulsão alimentar emocional em uma amostra de adolescentes holandeses.

2.5 ESTRESSE, CONSUMO ALIMENTAR E COMER EMOCIONAL

Embora a resposta ao estresse dependa da intensidade, duração e 'tipo' de estressor, os principais componentes envolvem a ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e do sistema simpático-adrenomedular (SAM). As regiões centrais de controle da resposta ao

estresse estão localizados no hipotálamo e tronco cerebral. Neurônios do núcleo paraventricular contendo CRH iniciam a resposta ao estresse e compreendem o principal regulador hipotalâmico do eixo HPA. CRH estimula a secreção de ACTH pela hipófise anterior. O ACTH circulante atua sobre a zona fasciculada do córtex supra-renal, onde ele estimula a liberação de cortisol ou corticosterona. Por sua vez, o cortisol age centralmente através de mecanismo de retroalimentação negativa encerrando a ativação do eixo. (ADAM & EPEL, 2007)

Juntamente com a insulina, os glicocorticóides (GCs) estimulam o desejo e a ingestão de "comfort foods", que podem resultar diretamente na redução dos efeitos negativos do estressor crônico no núcleo accumbens. Além disso, a mudança na ingestão calórica de comida e a preferência por "comfort foods", juntamente com GCs elevados e insulina, reorganizam os estoques de energia da periferia para a região central, principalmente na forma de gordura abdominal. O sinal associado ao aparecimento desse depósito de gordura assim como com o consumo de "comfort food", parecem reduzir a influência do estresse crônico na resposta autonômica e neuroendócrina ao estresse (DALLMAN *et al.*, 2005).

O consumo de alimentos, especialmente na ausência de fome, muitas vezes é impulsionado pelas suas propriedades de recompensa, que provavelmente envolve a ativação da via dopaminérgica mesolímbica. A sinalização mesolímbica da dopamina tem sido implicada no estímulo e reforço de aspectos motivacionais da ingestão alimentar (IKEMOTO & PANKSEP, 1996; BRENNAN *et al.*, 2001; ISHIWARI *et al.*, 2004; IKEMOTO, 2007; MEBEL *et al.*, 2012).

Em resposta a estímulos ambientais importantes, resultam em aumento da dopamina extracelular em áreas de projeção, incluindo o núcleo accumbens e córtex pré-frontal (MEBEL *et al.*, 2012).

Certos alimentos, em particular aqueles ricos em açúcares e gorduras, são recompensas poderosas (LENOIR *et al.*, 2007) que estimulam o comer (mesmo quando não há necessidade energética) e servem de gatilho para o aprendizado das associações entre o estímulo e a recompensa (condicionado). Diversos neurotransmissores, incluindo a dopamina (DA), canabinóides, opióides e serotonina, bem como neuropeptídeos envolvido na regulação homeostática da ingestão de alimentos, tal como orexina, leptina e grelina, estão implicadas nos efeitos de recompensa do alimento (VOLKOW *et al.*, 2011).

O hipotálamo (via neuropeptídeos reguladores, como leptina, colecistoquinina (CCK), grelina, orexina, insulina, neuropeptídeo Y (NPY), e por meio da detecção de nutrientes, como a glicose, aminoácidos e ácidos graxos) é reconhecido como a principal região do cérebro que regula a ingestão de alimentos, no que se refere às necessidades calóricas e nutricionais (BLOUET & SCHWARTZ, 2010).

No entanto, estudos já apontam outras regiões do cérebro envolvidas no consumo alimentar e obesidade. Regiões límbicas (núcleo accumbens (NAC), amígdala e hipocampo) e corticais do cérebro (córtex orbitofrontal (OFC), giro do cíngulo (ACC) e ínsula) e sistemas de neurotransmissores (dopamina, serotonina, opióides e canabinóides), assim como o hipotálamo estão implicados nos efeitos de recompensa do alimento (PETROVICH *et al.*, 2005).

O comer emocional, definido como comer em resposta ao estímulo emocional ao invés de sentimentos de fome, tem demonstrado estar relacionado com o excesso alimentar (VAN STRIEN & OOSTERVELD, 2008), aumento do consumo de doces, alimentos ricos em gorduras e altamente energéticos (NGUYEN-MICHAEL *et al.*, 2007) e sobrepeso em crianças e adultos (VAN STRIEN *et al.*, 2009).

Crianças com maiores níveis de impulsividade também parecem ser mais propensas a comer mediante estímulo emocional (FARROW, 2012), e como meninas com RCIU são mais

impulsivas em relação às recompensas doces (SILVEIRA *et al.*, 2012), é possível que essas meninas apresentem maior consumo alimentar emocional.

3 JUSTIFICATIVA

Considerando a alta prevalência de RCIU na população e as alterações de preferência alimentar e risco para obesidade detectados nesses indivíduos, torna-se fundamental o conhecimento precoce de potenciais desvios do comportamento alimentar nessas crianças. Além disso, fatores que aumentem ainda mais a vulnerabilidade desta população, como variações no cuidado materno e pobre-interação mãe-filho podem afetar o desenvolvimento emocional e o uso de alimento como alívio em situações estressantes (comer emocional). A melhor compreensão sobre a interação destes fatores é essencial para elaboração de investigações planejando futuras aplicações em Atenção Primária e Puericultura.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a interação entre a restrição de crescimento intrauterino e o cuidado materno sobre o comer emocional aos 4 anos de idade.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a relação materno-infantil a partir dos escores obtidos numa tarefa que avalia a interação mãe-filho através de filmagem (tarefa *Etch-a-Sketch*) e sua relação com a RCIU.

- Avaliar o comportamento alimentar emocional das crianças aos 48 meses de idade, a partir do CEBQ (*Child Eating Behavior Questionnaire*), e sua relação com a RCIU.

- Avaliar a relação entre o comer emocional descrito no CEBQ aos 48 meses e o IMC nesta idade. Além disso, avaliar se o comer emocional prediz o IMC em idades futuras (60 e 72 meses).

5 HIPÓTESE

O ambiente fetal precário, refletido no prejuízo do crescimento fetal e no menor peso ao nascer, interage com o cuidado materno de pouca qualidade e afeta negativamente o consumo alimentar emocional da criança durante a infância.

6 METODOLOGIA

A presente pesquisa se caracteriza por uma análise preliminar de um estudo de coorte de nascimentos, atualmente em andamento.

Do total de 329 crianças já coletadas com 48 meses, a amostra do estudo incluiu 195 crianças de duas cidades do Canadá (Montreal, Quebec e Hamilton, Ontário) que tiveram o questionário CEBQ (*Child Eating Behavior Questionnaire*) respondido por suas mães e tiveram a tarefa do *Etch-a-Sketch* cujo escore já foi calculado através das filmagens. Os participantes foram recrutados de uma estabelecida coorte prospectiva de nascimentos (*Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment* – MAVAN). A amostra do estudo foi comparável à coorte geral de nascimento com relação à idade da mãe no momento do parto (Teste t de Student, $p = 0,624$), peso ao nascer ($p = 0,400$), idade gestacional ($p = 0,933$), a duração do aleitamento materno exclusivo ($0,313$), renda familiar (qui-quadrado, $p = 0,157$), mas a amostra do estudo incluiu mães com níveis de educação mais elevado ($p = 0,049$), quando comparado com o grupo geral de nascimento. A taxa de retenção prevista para o MAVAN aos 48 meses é de 83% (como a coorte ainda está em andamento, algumas crianças ainda não atingiram 4 anos de idade).

6.1 PROJETO MAVAN (*Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment*)

O MAVAN (*Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment*) consiste de um estudo longitudinal prospectivo canadense, estabelecido em 2003, que acompanhou a díade mãe-filho a partir da metade da gestação. Este projeto multidisciplinar foi desenhado especificamente para avaliar se as consequências funcionais da adversidade fetal eram determinadas pela qualidade do ambiente pós-natal, enfatizando primariamente as interações

mãe-bebê. O projeto recrutou gestantes de clínicas obstétricas situadas em Montreal / Quebec e Hamilton/Ontário.

Apenas os recém-nascidos de 37 a 41 semanas de gestação foram incluídos no estudo. As gestantes recrutadas dos hospitais de Montreal e Hamilton de modo geral estavam entre 13-20 semanas de gestação, possuíam idade igual ou superior a 18 anos, gestação única, assim como fluência em inglês ou em francês (testes em Montreal para ambas as línguas foram aplicados com instrumentos validados para uso em qualquer idioma). Excluiu-se do projeto todos os recém-nascidos de muito baixo peso, prematuros (≤ 37 semanas de gestação) e/ou que apresentassem alguma patologia congênita, assim como as mulheres que apresentaram complicações obstétricas graves durante a gestação ou no momento do parto. O projeto foi aprovado pelos comitês de ética de *Douglas Mental Health University Institute* (Montreal) e *St-Joseph's Hospital* (Hamilton) sob o nº 03/45.

As mulheres foram entrevistadas entre 24 e 36 semanas de gestação e as díades avaliadas aos 3, 6, 12 e 18 meses e anualmente a partir dos 24 meses.

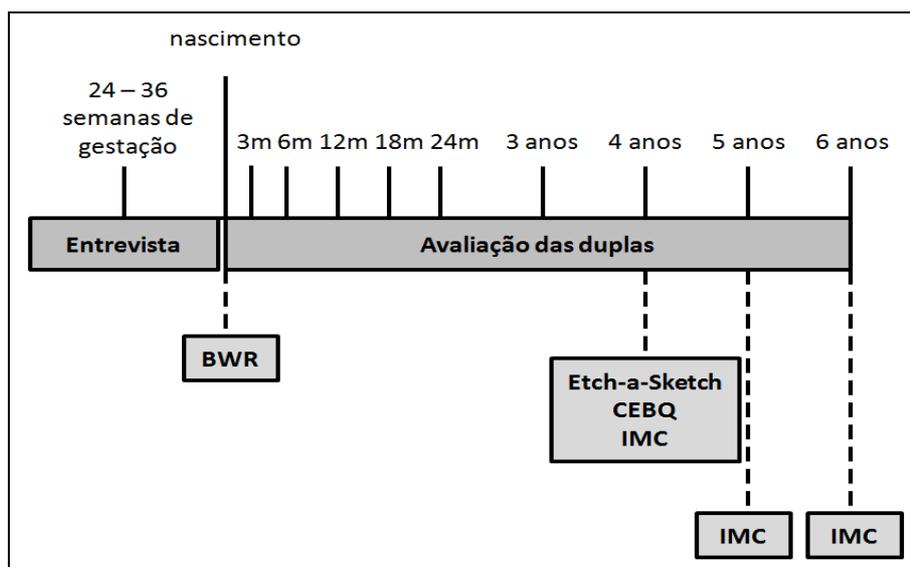


Figura 1. “Linha do tempo” que ilustra cada momento do presente estudo, dentro do projeto MAVAN, bem como a avaliação do BWR, aplicação dos testes Etch-a-Sketch e CEBQ e avaliação antropométrica das crianças. BWR= *birth weight ratio* ou razão de crescimento fetal, CEBQ= *child eating behavior questionnaire* ou questionário do comportamento alimentar infantil, IMC= índice de massa corporal

6.2 VARIÁVEIS PREDITORAS

- Restrição de crescimento intrauterino (RCIU)

O conceito de RCIU foi baseado na razão de crescimento fetal (BWR), que é a proporção entre o peso do recém-nascido e a média do peso ao nascimento específico por sexo da população local para cada idade gestacional. Os sujeitos foram classificados como não-restritos quando a razão do peso ao nascer ≥ 0.85 ou restritos quando < 0.85 (KRAMER *et al.*, 1999).

- Índice de Massa Corporal (IMC)

O índice de massa corporal foi calculado como peso em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado (kg/m^2). A altura foi medida com a criança em pé, sem sapatos, com a utilização de um estadiômetro com escala de 1 mm, marca *Perspective Enterprises* (PE-AIM-101, Portage, Michigan). O peso corporal foi aferido com roupas leves, com o uso de balança digital, marca TANITA com precisão de 0,1 Kg (BF625, Arlington Heights, Illinois). Estas medidas foram realizadas durante a visita ao laboratório, por pesquisadores assistentes treinados, e foram acompanhadas de forma prospectiva, sendo obtidas também aos 60 e 72 meses de idade.

- *Etch-a-Sketch* (EAS)

O brinquedo *Etch-a-Sketch* é uma pequena caixa plana, com uma tela, em que linhas podem ser desenhadas por um dispositivo dentro da caixa (Conhecido como Quadro Mágico, no Brasil, ver figura 2). O cursor é controlado por dois botões, um para o movimento horizontal e outro para linhas verticais. Durante a tarefa-desafio, realizada no laboratório, a díade é instruída a reproduzir a imagem de uma casa, em conjunto, utilizando o brinquedo *Etch-a-Sketch*. Para a execução da tarefa, mãe e criança devem limitar-se a utilizar apenas um dos botões do brinquedo cada uma, trabalhando de maneira cooperativa. O teste tem duração de 13 minutos e é todo filmado por trás de um vidro espelhado. As avaliações dos comportamentos das duplas foram realizadas utilizando o GESU (HAY *et al*, 1999), sistema observacional de pontuação, desenvolvido para a tarefa do *Etch-a-Sketch*. No GESU são considerados os comportamentos dos indivíduos ao longo de toda a sessão, utilizando uma escala para codificar variáveis maternas, da criança e das duplas (PAWLBY & SCHMÜCKER, 1991). São avaliadas as estratégias de instrução e de controle das mães, assim como o interesse a a persistência da criança na tarefa e o ambiente geral e sintonia entre mãe e filho. Dezesesseis dimensões são avaliadas, em uma escala ordinal, por observadores treinados que desconheciam as avaliações dos pais e da criança. Para este estudo, a qualidade da relação afetiva mãe / filho foi avaliada pelo "Ambiente" (ATM), a partir da escala GESU. A dimensão ATM classifica o ambiente geral de toda a sessão, podendo ser classificada numa escala de 1 a 9, do mais negativo (“muita discórdia e conflito; nenhum sentimento positivo expresso”) para o mais positivo (“muito harmoniosa, agradável, pacífica, sem conflitos ou sentimento negativos expressos”).

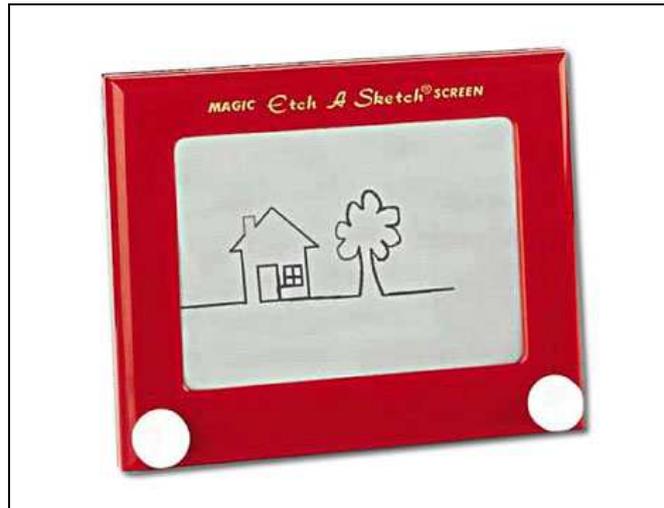


Figura 2. Brinquedo utilizado no teste *Etch-a-Sketch* (GESU)

6.3 DESFECHOS

- **Sobreingestão alimentar emocional**

O desfecho relacionado ao comportamento alimentar emocional das crianças foi mensurado pelo *Child Eating Behavior Questionnaire* ou Questionário do Comportamento Alimentar da Criança (CEBQ). O CEBQ é um questionário, informado pelos pais, que avalia o comportamento das crianças e jovens. Entende-se por comportamento alimentar as atitudes e fatores psicossociais implícitos na seleção e decisão de quais alimentos ingerir. O CEBQ foi desenhado tendo como referencial teórico o conhecimento atual sobre as causas alimentares da obesidade, privilegiando, entre estas, o determinante comportamental, com oito sub-escalas: a resposta à saciedade, ingestão lenta, seletividade alimentar, resposta à comida, prazer na comida, o desejo de beber, sub e sobre-ingestão emocionais (WARDLE, 2007). O instrumento é composto por 35 itens, que são classificados em uma escala de cinco pontos ("nunca", "raramente", "às vezes", "frequentemente" e "sempre"), com pontuação que varia de 0 a 4 pontos.

O questionário foi aplicado aos 48 meses de idade, durante entrevista realizada no laboratório. Serão analisadas as questões referentes ao comportamento alimentar emocional da criança: “Meu filho come mais quando está preocupado”; “Meu filho come mais quando está aborrecido”; “Meu filho come mais quando está ansioso” e “Meu filho come mais quando não tem nada para fazer”.

6.4 ASPECTOS ÉTICOS

Aprovação do Projeto de MAVAN foi obtida de médicos obstetras que realizaram os partos nos hospitais de estudo e pelos Conselhos de Ética Institucional dos hospitais universitários e afiliados, registrada com o número 03/45 no *Douglas Institute Research Ethics Board*, enquanto o consentimento informado foi obtido de todos os participantes. Já o presente estudo foi registrado no Sistema de Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) sob o número 26144 após aprovação pela Comissão de Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFRGS em 09 de Dezembro de 2013.

6.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Análises estatísticas descritivas foram realizadas comparando crianças com RCIU e crianças sem RCIU (incluindo sexo, idade da mãe no momento do nascimento, tabagismo durante a gestação, educação materna e renda, duração da amamentação exclusiva e total e o IMC aos 48 meses de idade), utilizando os testes *t de Student* (para testes de variáveis contínuas) e Qui-Quadrado (para variáveis categóricas). Variáveis de interação foram criadas (BWR e interação mãe-criança avaliada pela pontuação ATM do *Etch-a-Sketch*) e um modelo de regressão linear, ajustado para IMC e separado por sexo foi realizada para avaliar a

correlação entre a RCIU e a pontuação ATM aos 48 meses no domínio da sobreingestão alimentar emocional do CEBQ. Finalmente, correlações de Pearson foram realizadas para verificar a associação dos excessos alimentares emocionais com o IMC, em diferentes idades (48, 60 e 72 meses). O nível de significância foi fixado em $P < 0,05$.

7 RESULTADOS

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de crianças com e sem RCIU no ambiente geral da sessão de *Etch-a-Sketch*. A pontuação média na dimensão ATM da amostra foi de $5,88 \pm 0,14$ pontos para crianças sem RCIU e $6,16 \pm 0,28$ pontos para crianças com RCIU (teste *t de Student*, $p = 0,37$).

Os escores médios da sobreingestão alimentar emocional relatados no CEBQ foi de $1,57 \pm 0,47$ para as crianças não-restritas e $1,71 \pm 0,12$ para crianças com RCIU ($p = 0,23$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em várias outras possíveis variáveis de confusão entre os indivíduos RCIU e não-RCIU (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos participantes do estudo de acordo com a classificação do peso no nascimento (RCIU ou não-RCIU)

Características da amostra	Não-RCIU (n= 158)	RCIU (n=37)	P		
Meninos (%)	86 (54,4%)	17 (45, 9%)	0,22§		
Idade materna no nascimento (anos)	$30,14 \pm 0,37$	$29,40 \pm 0,94$	0,41*		
Tabagismo materno durante a gestação (%)	22 (15,4%)	5 (13,9%)	0,53§		
Escolaridade materna inferior a 10 anos de estudo (%)	4 (2,8%)	3 (10,3%)	0,10§		
Renda familiar inferior LICO (%)	41 (26,5%)	9 (24,3%)	0,48§		
Aleitamento materno exclusivo (semanas)	$12,60 \pm 0,82$	$10,22 \pm 1,6$	0,20*		
Duração total do aleitamento materno (semanas)	$28,88 \pm 1,5$	$27,16 \pm 3,3$	0,63*		
IMC (kg/m ²)	Meninos	Meninas	Meninos	Meninas	
Aos 48 meses	$16,17 \pm 0,16$	$15,85 \pm 0,20$	$15,92 \pm 0,36$	$16,62 \pm 0,69$	0,15(meninas); 0,52(meninos)*

*Teste *t de Student* e §Teste Qui-Quadrado. Dados expressos em média \pm DP, ou proporções (porcentagens). LICO = *Low Income Cut Off* (STATISTICS CANADA, 2005).

O modelo de regressão linear foi estatisticamente significativo para as meninas ($r^2 = 0,204$, $p = 0,012$), com efeitos isolados do IMC ($B = 0,076$, $p = 0,048$) e pontuação na

dimensão ATM ($B = -0,229$, $p = 0,019$), na sobreingestão alimentar emocional. Além disso, foi constatada uma interação entre BWR e ATM ($B = 0,881$, $p = 0,038$), onde meninas com restrição de crescimento intrauterino e piores escores ATM apresentaram maior sobreingestão emocional, aos 4 anos de idade. Não foram observados efeitos em meninos ($r^2 = 0,012$, $p = 0,331$).

A Tabela 2 mostra as correlações entre os escores de sobreingestão alimentar emocional aos 48 meses de idade e o IMC nessa idade e, prospectivamente, aos 60 e 72 meses. A sobreingestão alimentar emocional correlaciona-se positivamente com o IMC aos 48 meses de idade e prediz o IMC aos 60 ou 72 meses, especificamente em meninas com RCIU.

Tabela 2 – Correlação de Pearson entre o escore de sobreingestão alimentar emocional mensurada pelo CEBQ aos 48 meses de idade e IMC na mesma idade e aos 60 e 72 meses de idade em meninos e meninas de acordo com o status de RCIU.

	Não-RCIU		RCIU	
	Meninos	Meninas	Meninos	Meninas
<i>Aos 48 meses</i>	$r=0,121, p=0,230$	$r=0,099, p=0,371$	$r=0,352, p=0,128$	$r=0,547, p=0,003^*$
<i>Aos 60 meses</i>	$r=0,144, p=0,284$	$r=0,155, p=0,269$	$r=0,189, p=0,467$	$r=0,674, p=0,002^*$
<i>Aos 72 meses</i>	$r=0,273, p=0,152$	$r=0,193, p=0,326$	$r=0,188, p=0,579$	$r=0,720, p=0,002^*$

8 DISCUSSÃO

O principal resultado do presente estudo se refere à interação entre a qualidade da relação materno-infantil e a adequação do peso ao nascer no escore da sobreingestão alimentar emocional, aos 48 meses de idade, onde meninas com RCIU com pior qualidade de interação materna apresentaram maior ingestão alimentar em resposta a estímulos emocionais. Além disso, nessas meninas, o escore da sobreingestão alimentar emocional foi positivamente correlacionado com o IMC aos 48 meses e, posteriormente, aos 60 e 72 meses de idade. Esse achado sugere que a condição da relação materno-infantil torna as meninas nascidas com RCIU mais suscetíveis a variações do comportamento alimentar e, conseqüentemente ao excesso de peso, do que as meninas nascidas sem esta condição.

Os resultados apresentados na Tabela 2 demonstram o mesmo padrão de resultados de estudos recentemente publicados que apontam para uma associação entre a sobreingestão alimentar emocional e o excesso de peso em crianças. Eloranta *et al.*, 2012, em estudo realizado com 510 crianças finlandesas de 6 a 8 anos de idade, viram que a sobreingestão alimentar emocional estava diretamente associada com o excesso de peso naquele grupo de crianças (OR = 2,60, IC 95% 1,52 - 4,45).

Ao contrário do presente estudo, que encontrou uma associação da sobreingestão alimentar emocional com o IMC, somente nas meninas, estudo de Santos *et al.*, 2011, demonstrou que a sobreingestão alimentar emocional estava positivamente associada com a obesidade, em ambos os sexos, em crianças chilenas de 6 a 12 anos de idade. Estudo de Webber *et al.*, 2009, também encontrou relação positiva entre a sobreingestão alimentar emocional e o peso de crianças de 7 a 12 anos de idade.

Parkinson *et al.*, 2009, em uma coorte longitudinal de nascimentos, realizou avaliações baseadas nas percepções maternas do apetite de crianças com 6 semanas, 12 meses e entre os

5-6 anos de idade. As percepções maternas foram correlacionadas entre si e com as subescalas do CEBQ aplicado aos 5-6 anos de idade e com o IMC avaliado aos 6-8 anos de idade das crianças. Foram encontradas correlações positivas entre as crianças com escores mais elevados de sobreingestão alimentar emocional e “desejo de beber” com o tercil mais elevado de IMC aos 6-8 anos de idade.

Ao examinar a associação entre os escores do CEBQ e o IMC em uma amostra de 240 crianças portuguesas de 3 a 13 anos de idade, Viana *et al.*, 2008, também encontraram associação positiva entre os escores da subescala da sobreingestão alimentar do CEBQ e os Z-escores de IMC dessa população.

A sobreingestão alimentar emocional também está relacionada ao aumento do consumo de doces, alimentos ricos em gorduras e altamente energéticos (NGUYEN-MICHAEL *et al.*, 2007) e maior tempo gasto com atividades sedentárias, como computador e televisão (VAN STRIEN & OOSTERVELD, 2008), importantes fatores de risco para obesidade infantil.

Nossos achados indicam que crianças com maior pontuação na ingestão alimentar emocional apresentam maior peso corporal. Além disso, este tipo de comportamento foi capaz de prever o IMC nas idades subseqüentes, suportando a hipótese de que uma resposta hiperfágica perante o estresse aumenta o risco de ganho de peso.

Além da sobreingestão alimentar, diversos estudos apontam a RCIU como responsável pelo excesso de peso na vida adulta. Os primeiros estudos sobre o baixo peso ao nascer, como resultado da restrição do crescimento fetal, levando ao posterior aumento do tecido adiposo em adultos, utilizaram dados dos estudos de crianças nascidas no período da fome holandesa de 1944-1945 (RAVELLI *et al.*, 1976). A exposição à fome durante a primeira metade da gestação resultou em baixo peso ao nascer e este foi significativamente associado com maiores taxas de obesidade e de distribuição de gordura na região abdominal em homens com

19 anos de idade. Estudo posterior deste mesmo grupo relatou maior IMC e circunferência da cintura em mulheres de 50 anos de idade, expostas à fome no início da gestação (primeiro trimestre), em comparação com as mulheres não expostas (RAVELLI *et al.*, 1999).

Outra possível explicação para o risco aumentado de obesidade em crianças nascidas com RCIU pode estar relacionada com o rápido *catch-up* que acomete esses indivíduos ainda na primeira infância. Com o objetivo de avaliar o efeito do crescimento precoce na resposta dos hormônios regulatórios do apetite, secreção de incretinas e resposta à glicose, insulina e lipídios na vida adulta, Perälä *et al.*, 2013, investigaram 40 indivíduos pertencentes à coorte de nascimentos de Helsinque. O crescimento durante a infância foi avaliado como ganho em IMC entre o nascimento e o primeiro ano de vida e os participantes divididos em dois grupos: indivíduos com baixa velocidade de crescimento e controles. Durante as avaliações clínicas, o grupo com baixa velocidade de crescimento apresentou maiores respostas pós-prandiais de insulina e triacilglicerídeos (TAG) do que o grupo controle. As respostas pós-prandiais de polipeptídeo Y (PYY) também foram significativamente maiores no grupo de baixa velocidade de crescimento. Os achados deste estudo sugerem um efeito programador do crescimento precoce nas concentrações de PYY e um efeito adverso do crescimento precoce lento nas respostas pós-prandiais de insulina e TAG na idade adulta. As diferentes respostas dos hormônios reguladores do apetite podem explicar, pelo menos em parte, a diminuição do risco de obesidade mais tarde na vida adulta em indivíduos que experimentaram um crescimento mais lento no início da vida.

Estudo de Wells *et al.*, 2012, que avaliou a composição corporal de 425 adolescentes brasileiros aos 14 anos, verificou que o rápido ganho de peso na vida fetal e nos primeiros 6 meses de vida foi associado com maior estatura, ao passo que o rápido ganho de peso a partir dos 12 meses foi associado à maior adiposidade. O rápido ganho de peso beneficia em altura e massa magra mais os meninos e em massa gorda, as meninas. No entanto, os autores não

encontraram associação entre o rápido ganho de peso infantil precoce e o risco de obesidade nessa população.

O presente estudo não se propôs a avaliar a velocidade de crescimento das crianças nascidas com RCIU, no entanto, como não foram encontradas diferenças entre o estado nutricional das crianças nascidas com e sem RCIU, podemos inferir que as crianças com RCIU de nossa amostra tenham sofrido um *catch-up* de crescimento importante, de maneira a não apresentarem diferença no tamanho corporal quando comparadas com as crianças não-RCIU, aos 48 meses de idade.

Considerando que o peso ao nascer é um dos marcadores da qualidade da atenção pré-natal, a RCIU infere um ambiente fetal desfavorável. A adversidade fetal precoce induz uma série de respostas fisiológicas adaptativas que visam melhorar a sobrevivência, alterando a ingestão de alimentos e o comportamento alimentar e impondo também um aumento do risco para doenças crônicas não transmissíveis, como obesidade, diabetes mellitus tipo II e doença cardiovascular, a longo prazo (RAVELLI *et al.*, 1976; RAVELLI *et al.*, 1999; PILGAARD *et al.*, 2011; BETTIOL *et al.*, 2007; BARKER *et al.*, 1989; FORSEN *et al.*, 1997; LEON *et al.*, 1998; RICH-EDWARDS *et al.*, 1997; STEIN *et al.*, 1996; HALES *et al.*, 1991; LITHELL *et al.*, 1996; PHIPPS *et al.*, 1993; BARKER *et al.*, 1993; VALDEZ *et al.*, 1994). Essa alteração do comportamento e da ingestão alimentar, que em ambientes de escassez de alimentos teria um papel adaptativo, em ambientes com disponibilidade abundante de alimentos com alto teor calórico, pode ter um efeito altamente obesogênico na população nascida com RCIU.

A programação persistente do eixo HPA tem sido proposta como um mecanismo para explicar a associação entre o crescimento fetal restrito e posterior desenvolvimento da síndrome metabólica e hipertensão na vida adulta (PHILLIPS *et al.*, 1998). Diversos estudos apontam que indivíduos com restrição de crescimento apresentam uma resposta diferenciada do eixo HPA ao estresse agudo, quando comparado com seus controles de peso normal

(REYNOLDS *et al.*, 2005; WÜST *et al.*, 2005; KAJANTIE *et al.*, 2007; SCHÄFFER *et al.*, 2009, OSTERHOLM *et al.*, 2012).

Wüst *et al.*, 2005, a fim de investigar a associação entre as respostas do cortisol a um estressor psicológico, peso ao nascer e duração da gestação, avaliaram 106 pares de gêmeos do sexo masculino, com idade média de 18,5 anos. Respostas de cortisol salivar à exposição ao estresse foram significativamente e inversamente relacionadas com o peso ao nascer do sujeito, ao passo que as análises do impacto da idade gestacional, produziram resultados inconsistentes.

Kajantie *et al.*, 2007, com o objetivo de avaliar o quanto o tamanho corporal no momento do nascimento está associado à resposta do eixo HPA ao estresse psicossocial na idade adulta tardia, realizou estudo clínico no qual foi mensurado o cortisol salivar de 215 indivíduos, com idades entre 60 e 70 anos, participantes da *Helsinki Birth Cohort*. Os resultados apontam uma relação linear entre o baixo peso ao nascer e baixos níveis de ACTH no plasma, mas nenhuma relação linear com o cortisol. Os autores sugerem que os indivíduos com menor peso ao nascer são mais propensos a desenvolver hiperatividade do eixo HPA perante o estresse crônico e, conseqüentemente, mais propensos a desenvolver um eixo HPA hipoativo, quando se aproximam de idade mais avançada.

Estudo recente de OSTERHOLM *et al.*, 2012, comparou as respostas do eixo HPA de dois grupos de recém-nascidos: um nascido com peso adequado para idade gestacional (AIG) e outro nascido pequeno para idade gestacional (PIG). O desfecho principal medido neste estudo foi a alteração do nível de cortisol salivar em resposta a um estressor fisiológico, uma lanceta de calcanhar para coleta de sangue. As crianças do grupo PIG apresentaram resposta atenuada do eixo HPA ao estresse em comparação com os controles AIG. Os autores sugerem que, embora os estudos em adultos nascidos com baixo peso ao nascer tenham consistentemente demonstrado respostas elevadas do cortisol nessa população, fazendo com

que estes resultados pareçam contraditórios, existe um período transitório de hiporregulação da atividade do eixo HPA em resposta ao estresse intrauterino crônico, que em algum momento do desenvolvimento se altera para um nível aumentado de regulação.

Estudos em animais e humanos apontam para o papel do excesso de glicocorticóides no desenvolvimento da obesidade, tanto pelo aumento da ingestão de alimentos, quanto pelo aumento do depósito de gordura visceral (ADAM & EPEL, 2007). Como o estresse crônico e repetido e a restrição alimentar parecem ter efeitos independentes e possivelmente sinérgicos sobre o aumento do valor da recompensa de alimentos altamente palatáveis (ADAM & EPEL, 2007; DALLMAN *et al.*, 2005), é extremamente plausível sugerir que a programação persistente do eixo HPA em indivíduos com RCIU contribui para a preferência alimentar alterada para as "*comfort foods*" durante o desenvolvimento dos mesmos.

O estresse crônico pode levar a uma maior exposição ao cortisol, que por sua vez, tem efeitos diretos e indiretos sobre o sistema de recompensa. Uma maior sensibilização do sistema de recompensa pode levar a ingestão excessiva de alimentos altamente palatáveis. A combinação de altos níveis de cortisol, ingestão de alimentos com alta densidade energética, e, conseqüentemente, elevados níveis de insulina, também contribui para a maior concentração de gordura visceral (ADAM & EPEL, 2007). Considerando que a RCIU, é resultado de ambiente fetal adverso, que leva a estressores metabólicos crônicos, as crianças nascidas com RCIU deste estudo podem, portanto, ter apresentado alterações no desenvolvimento do eixo HPA de modo a torná-las mais sensíveis às variações da relação parental do que as crianças nascidos com peso adequado, em especial as meninas.

Apesar das evidências sobre as alterações nas preferências alimentares em adultos nascidos com RCIU ou expostos à fome na gestação (BARBIERI *et al.*, 2009; LUSSANA *et al.*, 2008; STEIN *et al.*, 2009), poucos estudos avaliaram a relação entre o peso ao nascer e o consumo alimentar em crianças. Estudo de coorte prospectivo de Shultis *et al.*, 2005, que

investigou a associação entre o peso ao nascer e a dieta na infância aos 8, 18 e 43 meses e 7 anos de idade de crianças, sugere uma associação inversa entre o peso ao nascer e o consumo de gordura total, gordura saturada e proteína aos 43 meses e uma associação positiva para o consumo de carboidratos, quando ajustado para idade, sexo e ingestão energética. No entanto, quando outras variáveis confundidoras são adicionadas ao modelo, essa associação perde a força.

Estudo de Migraine *et al.*, 2013, comparou duas coortes de crianças francesas a fim de determinar se comportamentos e hábitos alimentares, de crianças nascidas a termo e pré-termo, diferiam aos 2 anos de idade corrigida e identificar possíveis fatores maternos e neonatais que predisõem os indivíduos a alterações de comportamentos alimentares aos 2 anos de idade. Foi aplicado um questionário sobre dificuldades alimentares da criança e um questionário de frequência e preferência alimentar. A coorte POLYNUCA (Polimorfismo genético, Nutrição e Comportamento Alimentar) era composta por crianças nascidas com menos de 33 semanas de idade gestacional, internadas na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Neonatal do Hospital Universitário de Nantes e a coorte OPALINE (Observação das Preferências Alimentares de Lactentes e Crianças) por crianças saudáveis nascidas a termo em maternidades de Burgundy. O questionário de dificuldades alimentares infantis incluía questões sobre “vontade de comer” (apetite e prazer ao alimentar-se) e “repertório alimentar limitado” (seletividade e neofobia alimentar). Dados maternos e do nascimento das crianças foram coletados diretamente dos registros hospitalares e o peso ao nascer expresso em Z-Escores. Os resultados do estudo sugerem que crianças nascidas prematuramente apresentam mais dificuldades alimentares do que crianças nascidas a termo, aos 2 anos de idade. Após o ajuste para fatores de confusão, a idade gestacional não permaneceu significativamente associada ao pior comportamento alimentar, no entanto, o crescimento fetal inferior (< -1 Z-Escore) demonstrou ser um importante fator de risco para o desenvolvimento de dificuldades

alimentares, mesmo em bebês nascidos a termo, ajudando a reforçar a hipótese de que o peso do nascimento, mais do que a idade gestacional, parece ser um importante preditor do comportamento alimentar infantil.

Um possível mecanismo pelo qual a RCIU poderia alterar permanentemente as escolhas alimentares de um indivíduo é a programação fetal da sensibilidade à sinalização hedônica, associada com a ingestão de um alimento palatável. Estudo de Ayres *et al.*, 2012, cujo objetivo era avaliar se a RCIU estaria relacionada a um padrão alterado de expressões hedônicas orofaciais ao sabor doce, utilizou vídeos de 16 crianças nascidas entre 25 e 31 semanas de gestação que foram randomicamente selecionadas para receberem uma solução de água ou sacarose no primeiro dia de vida, em um protocolo originalmente desenvolvido para investigar a eficácia da administração de sacarose na rotina de analgesia para os procedimentos realizados nos primeiros dias de vida. Soluções de 0,1 mL de 24% de sacarose ou água foram administradas em seringas toda vez que a criança fosse submetida a algum procedimento invasivo ou não-invasivo, mas desconfortável. A solução era administrada 1 minuto antes de o procedimento iniciar e as reações faciais do bebê eram filmadas durante 5 minutos. O estudo avaliou a resposta hedônica usando os primeiros 15 segundos de filmagem facial, após a solução de sacarose ou água ser administrado por via oral, e imediatamente antes do procedimento doloroso. Um observador treinado, cego para a solução dada, avaliou as fitas de vídeo observando os primeiros 15 segundos de filme após a administração da solução oral. Foram atribuídos escores para as expressões faciais das crianças, baseadas principalmente nos movimentos da língua e boca dos recém-nascidos. Para a definição de RCIU foi utilizada a razão de crescimento fetal. Houve uma correlação positiva entre a razão de crescimento fetal e a resposta hedônica para a oferta de solução doce ($r = 0,864$, $p = 0,001$) o que não ocorreu quando a solução administrada foi água ($r = 0,314$, $p = 0,544$), no qual se vê que quanto maior a intensidade de RCIU, menor a resposta hedônica em frente a solução

doce. A diminuição da resposta hedônica orofacial pode fazer com que esses indivíduos necessitem consumir maior quantidade de alimentos palatáveis, na tentativa de atingir uma sensação de recompensa comparável às crianças nascidas com peso normal.

Como visto acima, estudos em crianças também demonstram associação entre RCIU e alterações no comportamento e preferências alimentares, reforçando os achados do presente trabalho, que encontrou piores escores de sobreingestão alimentar emocional nas meninas nascidas com RCIU, quando estas apresentaram pior relação com a mãe.

Apesar dos diferentes desfechos descritos nos estudos anteriormente citados, todos estes resultados apontam para a ideia de que a qualidade do ambiente fetal afeta o desenvolvimento de preferências alimentares, influenciando escolhas alimentares persistentemente até a idade adulta. Em geral, uma exposição fetal adversa estará relacionada com escolhas menos saudáveis mais tarde na vida: alimentos ricos em gordura ou açúcar, menos frutas e legumes. Vale ressaltar que esses estudos foram realizados em diferentes partes do mundo, incluindo países desenvolvidos e em desenvolvimento, em tempos de guerra ou não, a partir de diferentes tipos de clima e diferentes origens étnicas. Isto sugere que a associação entre a adversidade fetal e o desenvolvimento das preferências alimentares pode superar o papel de outras variáveis ambientais importantes, tais como a cultura, a exposição de alimentos e as influências nas escolhas alimentares (e o conseqüente risco para a obesidade das mesmas) ao longo da vida.

Assim como a RCIU, a qualidade da interação mãe-criança também é um importante modulador permanente do funcionamento do eixo HPA (MELLO *et al.*, 2009; TRICKETT *et al.*, 2010; FRANCIS *et al.*, 1999; LIU *et al.*, 1997; WEAVER *et al.*, 2004; WEAVER *et al.*, 2005; VAN HASSELT *et al.*, 2012; TOKI *et al.*, 2007; MCGOWAN *et al.*, 2009), podendo afetar a ingestão alimentar em resposta a estímulos emocionais e, conseqüentemente, o crescimento em meninas com RCIU, como apontam nossos dados.

Estudos com modelos animais verificaram que o cuidado materno está associado a mudanças na expressão gênica do receptor glicocorticóide (GR) hipocampal. O aumento do número de lambidas nos filhotes e de amamentação na posição arqueada, indicadores da qualidade do cuidado materno em ratos, produziram alterações estáveis na metilação do DNA e na estrutura da cromatina, atenuando a resposta ao estresse persistentemente nesses indivíduos até a vida adulta (WEAVER *et al.*, 2004).

No estudo de Liu *et al.*, 1997, ratos adultos, filhos de mães que demonstraram maior número de lambidas nos filhotes, nos primeiros 10 dias de vida, apresentaram redução nas respostas do hormônio adrenocorticotrófico e de corticosterona no plasma mediante o estresse agudo, aumento da expressão do receptor do RNA mensageiro de glicocorticóide hipocampal, maior sensibilidade ao glicocorticóide e diminuição dos níveis de RNA mensageiro do hormônio liberador de corticotropina hipotalâmico.

O cuidado parental também está intimamente relacionado com as práticas alimentares e conseqüentemente, ao crescimento na infância (DEWITT *et al.*, 1997). Nossos resultados são consistentes com diversos estudos que avaliaram a relação parental e o excesso de peso em crianças. Estudo de Trombini *et al.*, 2003, realizado com crianças italianas obesas demonstrou prevalência significativa de apego inseguro no grupo de mães com filhos obesos, em comparação com o grupo controle, de mães de crianças com peso normal. Berge *et al.*, 2010, encontraram associação positiva entre estilo parental autoritário materno com maior IMC dos filhos do sexo masculino. Os autores constataram também uma relação entre estilos maternos autoritários e negligentes com a falta de incentivo a comportamentos saudáveis, fator que contribui para um risco aumentado de excesso de peso nessas crianças.

Estudo realizado com 202 estudantes iranianos obesos, com idades entre 9-13 anos, demonstrou uma relação inversa do IMC com a qualidade do vínculo parental. Os autores também encontraram uma associação negativa entre a qualidade do apego e impulsividade nas

crianças. A teoria do apego inseguro sugere que, quando o comportamento dos pais não consegue fazer com que as crianças se sintam seguras e capazes de confiar nos pais em momentos de necessidade, conseqüentemente, as crianças serão menos capazes para regular suas emoções e satisfazer as suas necessidades de forma adaptativa (BAHRAMI *et al.*, 2013).

Com o objetivo de investigar como os estilos parentais influenciam as chances de sobrepeso e obesidade durante a infância, Hubbs-Tait *et al.*, 2013, avaliaram 144 mães e crianças menores de 6 anos de idade e analisaram a interação entre estilo parental e práticas alimentares no excesso de peso e obesidade infantil. As práticas alimentares interagiram com os estilos parentais para predizer a obesidade. Limitar práticas não-saudáveis foi associado com 46% de redução de chances de obesidade (OR = 0,54) em filhos de mães com autoridade e com 40% a mais de chances de obesidade em filhos de mães excessivamente autoritárias (OR = 1,40).

Schuetzmann *et al.*, 2008, que analisaram as associações entre o peso corporal, comportamento alimentar e a relação parental percebida pela criança, em uma amostra de pré-adolescentes de doze escolas públicas da Alemanha, não encontraram associações significativas entre o peso corporal e a relação pai-filho. Já a presença de desvios no comportamento alimentar das crianças foi fortemente relacionada tanto com a relação parental adversa quanto com o excesso de peso nas crianças. Os autores sugerem uma associação entre o comportamento alimentar e a relação parental, independente do peso corporal da criança.

Nossos achados sugerem, juntamente com os estudos citados acima, que a obesidade infantil pode ser prevenida e manejada com a criação de um vínculo de apego seguro entre pais e filhos, aumentando a auto-eficácia da regulação alimentar e possivelmente a resposta ao estresse das crianças, especialmente em grupos vulneráveis como as crianças nascidas com RCIU.

No presente estudo, não foram encontradas diferenças entre as crianças nascidas com RCIU e crianças não-restritas entre as díades com os piores escores do GESU, ou seja, as duplas cuja atmosfera geral da sessão de brincadeira apresentaram maior domínio materno e conflito.

Inúmeras evidências sugerem que o comportamento dos pais e, principalmente da mãe, parece ter um impacto persistente sobre o comportamento alimentar da prole. Em mulheres obesas, a superproteção paterna e materna diminui a consciência emocional e aumenta o comer emocional (ROMMEL *et al.*, 2012).

Filhos de mães que buscam alimentos para regulação ou compensação emocional consomem maior quantidade de alimentos palatáveis doces, na ausência de fome, quando comparadas às crianças cujas mães não costumam utilizar essa prática com frequência. O comportamento materno pode desencadear excessos alimentares emocionais, em situações de humor negativo, nessas crianças (BLISSETT *et al.*, 2010).

Os esforços da mãe para controlar seu próprio peso, em combinação com a sua percepção do risco de excesso de peso nas filhas mulheres, previu a utilização de maior controle e restrição materna na alimentação infantil e previu uma regulação menos adequada do consumo energético, em curto prazo, pelas meninas (BIRCH & FISCHER, 2000),

O vínculo parental progresso também está associado ao excesso de peso e obesidade e deve ser um fator importante a considerar na prevenção e no tratamento do excesso de peso em mulheres (COOPER & WARREN, 2011).

O padrão parental de baixo cuidado e alto controle também está associado a distúrbios alimentares como anorexia e bulimia (JÁUREGUI LOBERA *et al.*, 2011; FUJIMORI *et al.*, 2011; FASSINO *et al.*, 2010; SWANSON *et al.*, 2010; CANETTI *et al.*, 2008; FOSSE & HOLEN, 2006; PERRY *et al.*, 2008; TURNER *et al.*, 2005; DE PANFILIS *et al.*, 2003; ROMANS *et al.*, 2001; YAMAGUSHI *et al.*, 2000; RHODES & KROGER, 1992).

Pobre interação mãe-bebê, caracterizada por baixo vínculo, tem sido descrita para as crianças nascidas PIG (FELDMAN & EIDELMAN, 2006). Mães de recém-nascidos PIG também apresentam maior frequência de comportamentos indicativos de dificuldades na alimentação do que os seus controles nascidos com peso adequado para a idade gestacional (MULLEN *et al.*, 1998). Portanto, crianças nascidas com RCIU podem sofrer de uma dupla carga de vulnerabilidade em termos modulação da alimentação: suas adaptações metabólicas, que levam a programação persistente do apetite e preferências alimentares (CRUME *et al.*, não publicado*; BARBIERI *et al.*, 2009; LUSSANA *et al.*, 2008; STEIN *et al.*, 2009; PERÄLÄ *et al.*, 2012; KASEVA *et al.*, 2013; SILVEIRA *et al.*, 2012; AYRES *et al.*, 2012; MIGRAINE *et al.*, 2013) e risco de doenças crônicas quando adultos (RAVELLI *et al.*, 1976; RAVELLI *et al.*, 1999; PILGAARD *et al.*, 2011; BETTIOL *et al.*, 2007; BARKER *et al.*, 1989; FORSEN *et al.*, 1997; LEON *et al.*, 1998; RICH-EDWARDS *et al.*, 1997; STEIN *et al.*, 1996; HALES *et al.*, 1991; LITHELL *et al.*, 1996; PHIPPS *et al.*, 1993; BARKER *et al.*, 1993; VALDEZ *et al.*, 1994) e uma relação mãe-bebê diferenciada que pode afetar comportamentos alimentares e o risco de excesso de peso a longo prazo.

Visto que a família é a primeira instituição social a influenciar as crianças, é provável que muitos fatores de risco modificáveis para obesidade infantil tenham origem dentro do contexto familiar (VENTURA & BIRCH, 2008). O presente estudo aponta que intervenções destinadas a modificar a dinâmica relacional entre pais e filhos, notadamente as mães, podem ser benéficas especialmente para as crianças nascidas com RCIU, como parte importante da prevenção da obesidade infantil nessa população. No entanto, cabem algumas considerações com relação às limitações deste estudo. Primeiramente, podemos citar àquelas que são intrínsecas às análises transversais, como a impossibilidade de inferir a causalidade dos achados, o que ocorre com as análises aos 48 meses de idade. Apesar do *Etch-a-Sketch*, utilizado como instrumento avaliador da qualidade da relação materno-infantil, possibilitar a

observação direta da interação da díade durante a execução da tarefa, ajudando a evitar possíveis vieses encontrados na aplicação de questionários sobre vínculo e relação parental e, do domínio ATM, escolhido por ser o que representa o ambiente geral da sessão de brincadeira, permitindo avaliar a expressão de sentimentos de discórdia e conflito entre as duplas, o instrumento pode não representar a relação mãe-bebê como um todo, devido ao fato de referir-se a uma única avaliação, em um momento pontual, em ambiente não familiar. O pequeno tamanho amostral no grupo RCIU também deve ser visto com atenção e mais estudos são necessários para confirmar tais achados. A medida de marcadores biológicos, como a grelina, leptina e hormônios associados ao eixo HPA nessa população seria de grande relevância para ajudar a esclarecer os achados. A coleta deste material foi realizada e aguarda análise. Seria também interessante que estudos como esse fossem realizados na população brasileira, incluindo-se as análises bioquímicas.

O trabalho também apresenta muitos pontos fortes, entre eles a relevância dos achados e a ausência de estudos semelhantes que tenham avaliado especificamente a relação entre RCIU, cuidado materno e comportamento alimentar emocional infantil. A utilização de um questionário validado, o CEBQ, para avaliar a sobreingestão alimentar emocional das crianças também reforça a qualidade dos dados obtidos. Embora tenham se realizados análises transversais, o presente estudo faz parte de um grande estudo de coorte Canadense, bem conduzido, o projeto MAVAN.

9 CONCLUSÃO

A interação do cuidado materno de pouca qualidade com o ambiente fetal precário parece ser importante determinante da sobreingestão alimentar emocional na infância e, conseqüentemente, do excesso de peso em meninas, especialmente as nascidas com RCIU.

A dinâmica relacional entre pais e filhos, principalmente no que se refere ao cuidado maternal, exerce especial influência nas crianças nascidas com RCIU. Além de suas adaptações metabólicas, que levam à programação permanente do apetite e preferências alimentares, as crianças nascidas com RCIU parecem ser mais vulneráveis às variações do cuidado materno.

Assim, este estudo sugere que intervenções baseadas nas modificações das relações parentais podem ser benéficas como parte importante da prevenção da obesidade infantil nessa população.

REFERÊNCIAS

1. Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav* 2007 91(4):449-458.
2. Anderson SE, Gooze RA, Lemeshow S, Whitaker RC. Quality of early maternal-child relationship and risk of adolescent obesity. *Pediatrics* 2012; 129: 132-41.
3. Ayres C, Agranonik M, Portella AK, Filion F, Johnston CC, Silveira PP. Intrauterine growth restriction and the fetal programming of the hedonic response to sweet taste in newborn infants. *Int J Pediatr* 2012: 657379.
4. Bahrami F, Kelishadi R, Jafari N, Kaveh Z, Isanejad O. Association of children's obesity with the quality of parental-child attachment and psychological variables. *Acta Paediatrica* 2013; 102: e321-e324.
5. Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ* 2005; 331:929
6. Barbieri MA, Portella AK, Silveira PP, Bettiol H, Agranonik M, Silva AA et al. Severe intrauterine growth restriction is associated with higher spontaneous carbohydrate intake in young women. *Pediatr Res* 2009; 65: 215-20.
7. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993. 36: 62-67.
8. Barker DJP, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002; 31(6): 1235-39.
9. Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993; 341: 938-41.
10. Barker DJP, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989. 2: 577-80.
11. Barker, DJP. Fetal growth and adult disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99 (4): 275-76.

12. Bellinger L, Lilley C, Langley-Evans SC. Prenatal exposure to a maternal low-protein diet programmes a preference for high-fat foods in the young adult rat. *Br J Nutr* 2004; 92: 513-20.
13. Berge JM, Wall M, Bauer KW, Neumark-Sztainer D. Parenting characteristics in the home environment and adolescent overweight: a latent class analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18 (4): 818-25.
14. Bettiol H, Sabbag Filho D, Haeffner LS, et al. Do intrauterine growth restriction and overweight at primary school age increase the risk of elevated body mass index in young adults? *Braz J Med Biol Res* 2007;40:1237-43.
15. Birch LL, Fischer JO. Mothers' child-feeding practices influences daughters' eating and weight. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (5): 1054-61.
16. Blissett J, Haycraft E, Farrow C. Inducing preschool children's emotional eating: relations with parental feeding practices. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(2):359-65.
17. Blouet C, Schwartz GJ. Hypothalamic nutrient sensing in the control of energy homeostasis. *Behav Brain Res* 2010; 209 (1): 1-12.
18. Brennan K, Roberts D, Anisman H, Merali Z. Individual differences in sucrose consumption in the rat: motivational and neurochemical correlates of hedonia. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 157: 269-76.
19. Calabrese F, Molteni R, Racagni G, Riva MA. Neuronalplasticity: a link between stress and mood disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 2009; 34 suppl 1: 208-216.
20. Canetti L, Kanyas K, Lerer B, Latzer Y, Bachar E. Anorexia nervosa and parental bonding: the contribution of parent-grandparent relationships to eating disorder psychopathology. *J Clin Psychol* 2008; 64(6):703-16.
21. Cooper MJ, Warren L. The relationship between body weight (body mass index) and attachment history in young women. *Eat Behav* 2011; 12: 94-6.
22. Croker H, Cooke L, Wardle J. Appetitive behaviors of children attending obesity treatment. *Appetite* 2011; 57(2):525-9.

23. Crume TL, Scherzinger A, Stamm E, McDuffie R, Bischoff KJ, Hamman RF et al. The long-term impact of intrauterine growth restriction in a diverse U.S. cohort of children: The EPOCH study. *Obesity* (Silver Spring). Ahead of print.
24. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schimidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50, 1714-19.
25. Dallman MF, Pecoraro NC, La Fleur SE. Chronic stress and comfort foods: self-medication and abdominal obesity. *Brain Behav Immun* 2005; 19:275-80.
26. Darling N, Steinberg L. Parenting style as context: An integrative model. *Psychol Bull* 1993; 113:487-96.
27. De Panfilis C, Rabbaglio P, Rossi C, Zita G, Maggini C. Body image disturbance, parental bonding and alexithymia in patients with eating disorders. *Psychopathology* 2003;36(5):239-46.
28. Desai M, Gayle D, Babu J, Ross MG. Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: modulation by newborn nutrition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R91-R96.
29. Desai M, Gayle D, Han G, Ross MG. Programmed hyperphagia due to reduced anorexigenic mechanisms in intrauterine growth-restricted offspring. *Reprod Sci.* 2007; 14 (4): 329–37.
30. DeWitt SJ, Sparks JW, Swank PB, Smith K, Denson SE, Landry SH. Physical growth of low birthweight infants in the first year of life: impact of maternal behaviors. *Early Hum Dev.* 1997;47(1):19-34.
31. Eisenberg N, Fabes RA, Shepard S A, Guthrie IK, Murphy BC, Reiser M. Parental reactions to children's negative emotions: Longitudinal relations to quality of children's social functioning. *Child Development* 1999; 70: 513-34.
32. Eloranta AM, Lindi V, Schwab U, Tompuri T, Kiiskinen S, Lakka HM, Laitinen T, Lakka TA. Dietary factors associated with overweight and body adiposity in Finnish children aged 6-8 years: the PANIC Study. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36(7): 950-5.
33. Farrow, CV. Do parental feeding practices moderate the relationships between impulsivity and eating in children? *Eating Behaviors* 2012; 13, 150-53.

34. Fassino S, Amianto F, Rocca G, Daga GA. Parental bonding and eating psychopathology in bulimia nervosa: personality traits as possible mediators. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2010;19(3):214-22.
35. Fattal-Valevski Aviva, Toledano-Alhadeff H, Leitner Y, Geva R, Eshel R, Harel S. Growth patterns in children with intrauterine growth retardation and their correlation to neurocognitive development. *J Child Neurol* 2009; 24:846-51.
36. Feldman R, Eidelman AI. Neonatal state organization, neuromaturation, mother-infant interaction, and cognitive development in small-for-gestational-age premature infants. *Pediatrics* 2006; 118(3):e869-78.
37. Figueras F, Gardosi, J. Should we customize fetal growth standards? *Fetal Diagn Ther* 2009; 25: 297-03.
38. Forsén T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Teramo K, Osmond C, Barker, DJP. Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: follow up study. *Br Med J* 1997; 315: 837-40.
39. Fosse GK, Holen A. Childhood maltreatment in adult female psychiatric outpatients with eating disorders. *Eat Behav* 2006; 7(4):404-9.
40. Francis D, Diorio J, Liu D, Meaney MJ. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science*. 1999; 286(5442):1155-8.
41. Fujimori A, Wada Y, Yamashita T, Choi H, Nishizawa S, Yamamoto H, Fukui K. Parental bonding in patients with eating disorders and self-injurious behavior. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011;65(3): 272-9.
42. Georgieff MK. Intrauterine growth retardation and subsequent somatic growth and neurodevelopment. *J Pediatr* 1998;133:3-5.
43. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental Origins of Disease Paradigm: A Mechanistic and Evolutionary Perspective. *Pediatr Res* 2004; 56 (3):311-17
44. Gorman KS, Lourie AE, Choudhury N. Differential Patterns of Development: The Interaction of Birth Weight, Temperament, and Maternal Behavior. *Dev Behav Pediatr* 2001; 22 (6):366-75.

45. Halberstadt, AG, Crisp, VW, & Eaton, K. L. Family expressiveness: A retrospective and new directions for research. In P. Philippot, R. S. Feldman, E. J. Coats, editors. *The social context of nonverbal behavior*. New York: Cambridge University Press; 1999. pp. 109-155 [acesso em 30 abr 2013]. Disponível em http://books.google.com.br/books?id=rDyH1ZToZRIC&pg=PA109&lpg=PA109&dq=.+Family+expressiveness:+a+retrospective+and+new+directions+for+research+Amy+G.+Halberstadt,+Valerie+W.+Crisp+and+Kimberly+L.+Eaton&source=bl&ots=lr_13W2Ctn&sig=uiSCVKWpObBORhR1tw689o2Ls2o&hl=ptBR&sa=X&ei=esWtUsa8O6nSsATxiICwCw&ved=0CDQQ6AEwAQ#v=onepage&q=5.%20Family%20expressiveness%20a%20retrospective%20and%20new%20directions%20for%20research%20Am%20G.%20Halberstadt%20C%20Valerie%20W.%20Crisp%20and%20Kimberly%20L.%20Eaton&f=false
46. Hales CN, Barker DJP, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *Br Med J* 1991; 303: 1019-22.
47. Hales CN, Barker, DJP. Type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35 (7): 595-01.
48. Hay DF, Pawlby S, Sharp D, Schmücker G, Mills A, Allen H, Kumar R. Parents' judgements about young children's problems: why mothers and fathers might disagree yet still predict later outcomes. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40(8):1249-58.
49. Hubbs-Tait L, Dickin KL, Sigman-Grant M, Jahns L, Mobley AR. Relation of parenting styles, feeding styles and feeding practices to child overweight and obesity: Direct and moderated effects. *Appetite* 2013; 71: 126-36.
50. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Rich-Edwards J, Smith GD et al. Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life? *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1244-50.
51. Ikemoto S, Panksepp J. Dissociations between appetitive and consummatory by pharmacological manipulations of reward-relevant brain regions. *Behav Neurosci* 1996 , 110 (2), 331-45.
52. Ikemoto S. Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev* 2007; 56: 27-78.
53. Ishiwari K, Weber SM, Mingote S, Correa M, Salamone JD. Accumbens dopamine and the regulation of effort in food-seeking behavior: modulation of work output by different ratio or force requirements. *Behav Brain Res* 2004; 151: 83-91.

54. Jackson JA, Wailoo MP, Thompson JR, Petersen SA. Early physiological developmental of infants with intrauterine growth retardation. *Archives of Disease in Childhood*, 89, 2004.
55. Jáuregui Lobera I, Bolaños Ríos P, Garrido Casals O. Parenting styles and eating disorders. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2011;18(8):728-35.
56. Jia Y, Nguyen T, Desai M, Ross MG. Programmed alterations in hypothalamic neuronal orexigenic responses to ghrelin following gestational nutrient restriction. *Reprod Sci*. 2008; 15, 702-09.
57. Kajantie E, Feldt K, Räikkönen K, Phillips DIW, Osmond C, Heinonen K et al. Body size at birth predicts hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to psychosocial stress at age 60 to 70 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4094-4100.
58. Kaseva N, Wehkalampi K, Hemiö K, Petteri H, Järvenpää A-L, Anderson S et al. Diet and nutrient intake in young adults born preterm at very low birth weight. *J Pediatr* 2013;163:43-8.
59. Kramer MS, Platt R, Yang H, McNamara H, Usher RH. Are all growth-restricted newborns created equal(ly)? *Pediatrics* 1999; 103:599-02.
60. Landry S, Smith K, Miller-Loncar C, Swank P. The relation of change in maternal interactive styles to the developing social competence of full-term and preterm children. *Child Dev* 1998; 69:105-23.
61. Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R, Eshel R, Toledano-Alhadeef H, Rotstein M, et al. Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study. *J Child Neurol*. 2007;22(5):580-7.
62. Lenoir M, Serre F, Cantin L, Ahmed SH. Intense sweetness surpass cocaine reward. *PLoS One* 2007; 2 (8): e698.
63. Leon DA, Lithell HO, Vågerö D, Koupilová I, Mohsen R, Berglund L et al. 1998. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915–29 *Br. Med. J.* 317: 241-45.

64. Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50–60 years. *Br Med J* 1996, 312: 406-10.
65. Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A, et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 1997; 277(5332):1659-62.
66. Lupien SJ, Mc Ewan BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10 (6): 434-45.
67. Lussana F, Painter RC, Ocke MC, Buller HR, Bossuyt PM, Roseboom TJ. Prenatal exposure to the Dutch famine is associated with a preference for fatty foods and a more atherogenic lipid profile. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1648-52.
68. Maccoby EE. Parenting and its effects on children: on reading and misreading behavior genetics. *Annu Rev Psychol* 2000; 51:1-27.
69. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonte B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009;12(3):342-8.
70. Mebel DM, Wong JC, Dong YJ, Borgland SL. Insulin in the ventral tegmental area reduces hedonic feeding and suppresses dopamine concentration via increased reuptake. *Eur J Neurosci* 2012; 36: 2336-46.
71. Mellin, AE, Neumark-Sztainer, D., Story, M., Ireland, M., & Resnick, M. D. Unhealthy behaviors and psychosocial difficulties among overweight adolescents. The potential impact of familial factors. *Journal of Adolescent Health* 2002; 31: 145-53.
72. Mello MF, Faria AA, Mello AF, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. Childhood maltreatment and adult psychopathology: pathways to hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009; 31 Suppl 2: S41-8.
73. Migraine A, Nicklaus S, Parnet P, Lange C, Monnery-Patris S, Des Robert C et al. Effect of preterm birth and birthweight on eating behavior at 2 y of age. *Am J Clin Nutr* 2013; 97:1270-77.

74. Monasta L, Batty GD, Cattaneo A, Lutje V, Ronfani L, van Lenthe FJ et al. Early-life determinants of overweight and obesity: a review of systematic reviews. *Obes Rev* 2010 11, 695-708.
75. Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life – a systematic review. *Obes Rev* 2005; 6: 143-54.
76. Mullen MK, Coll CG, Vohr BR, Muriel AC, Oh W. Mother-infant feeding interaction in full-term small-for-gestational-age infants. *J Pediatr* 1988;112(1):143-8.
77. Nguyen-Michel ST, Unger JB, Spruijt-Metz D. Dietary correlates of emotional eating in adolescence. *Appetite* 2007, 49, 494-99.
78. Olsen EM, Petersen J, Skovgaard AM, Weile B, Jørgensen T, Wright CM. Failure to thrive: the prevalence and concurrence of anthropometric criteria in a general infant population. *Arch Dis Child* 2007; 92:109-14.
79. Osterholm EA, Hostinar CE, Gunnar MR. Alterations in stress responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in small for gestational age. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37(10):1719-25.
80. Ozanne SE, Lewis R, Jennings BJ, Hales CN. Early programming of weight gain in mice prevents the induction of obesity by a highly palatable diet. *Clin Sci*. 2004; 106, 141-45.
81. Parkinson KN, Drewett RF, Le Couteur AS, Adamson AJ, the Gateshead Millenium Study Core Team. Do maternal ratings of appetite in infants predict later child eating behavior questionnaire scores and body mass index? *Appetite* 2010; 54: 186-90.
82. Pawlby S, Schmücker G. The GESU. Rating scales for use with observations of interaction between mother and child with the Etch-a-Sketch toy. Unpublished Manual. London: Institute of Psychiatry; 1991.
83. Perälä M-M, Kajantie E, Valsta LM, Holst JJ, Leiviskä J, Eriksson JG. Early growth and postprandial appetite regulatory hormone responses. *British Journal of Nutrition* 2013; 110 (9): 1591-600.
84. Perälä M-M, Männistö S, Kaartinen NE, Kajantie E, Osmond C, Barker DJP et al. Body Size at Birth Is Associated with Food and Nutrient Intake in Adulthood 2012. *PLoS ONE* 7(9): e46139.

85. Perry JA, Silvera DH, Neilands TB, Rosenvinge JH, Hanssen T. A study of the relationship between parental bonding, self-concept and eating disturbances in Norwegian and American college populations. *Eat Behav* 2008; 9(1):13-24.
86. Petrovich GD, Holland PC, Gallagher M. Amygdalar and prefrontal pathways to the lateral hypothalamus are activated by a learned cue that stimulates eating. *J Neurosci* 2005; 25 (35): 8295-302.
87. Phillips DIW, Barker DJP, Fall CHD, Seckl JR, Whorwood CB, Wood PJ et al. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:757-60.
88. Phipps K, Barker DJP, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Calrk PM. Fetal growth and impaired glucose tolerance in men and women. *Diabetologia* 1993; 36: 225-28.
89. Pilgaard K, Hammershaimb Mosbech T, Grunnet L, et al. Differential nongenetic impact of birth weight versus third-trimester growth velocity on glucose metabolism and magnetic resonance imaging abdominal obesity in young healthy twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2835-43.
90. Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: definition, classification and etiology. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35:99-107.
91. Portella AK, Kajantie E, Hovi P, Desai M, Ross MG, Goldani MZ et al. Effects of *in utero* conditions on adult feeding preferences. *Journal of Develop Origins of Health and Disease* 2012, 3 (3):140-52.
92. Pryor J. The identification and long term effects of fetal growth restriction. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1997, 104: 1116-22.
93. Rangel A. Regulation of dietary choice by the decision-making circuitry. *Nat Neurosci* 2013; 16 (12) 1717-24.
94. Ravelli AC, van Der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:811-6.
95. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976; 295:349-53.

96. Reynolds RM, Walker BR, Syddall HE, Andrew R, Wood PJ, Phillips DIW. Is there a gender difference in the associations of birthweight and adult hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity? *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 249-53.
97. Rhee KE, Lumeng JC, Appugliese DP, Kaciroti N, Bradley RH. Parenting styles and overweight status in first grade. *Pediatrics* 2006;117:2047-54
98. Rhodes B, Kroger J. Parental bonding and separation-individuation difficulties among late adolescent eating disordered women. *Child Psychiatry Hum Dev* 1992; 22(4):249-63.
99. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA et al. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *Br Med J* 1997; 315: 396-400.
100. Romans SE, Gendall KA, Martin JL, Mullen PE. Child sexual abuse and later disordered eating: a New Zealand epidemiological study. *Int J Eat Disord* 2001; 29(4):380-92.
101. Rommel D, Nandrino JL, Ducro C, Andrieux S, Delecourt F, Antoine P. Impact of emotional awareness and parental bonding on emotional eating in obese women. *Appetite*. 2012;59(1):21-6.
102. Ross MG, Desai M. Developmental programming of offspring obesity, adipogenesis, and appetite. *Clin Obstet Gynecol* 2013; 56 (3): 529-36.
103. Santos JL, Ho-Urriola JA, González A, Smalley SV, Domínguez-Vásquez P, Cataldo R, et al. Association between eating behavior scores and obesity in Chilean children. *Nutr Journal* 2011;10:108.
104. Sarr O, Yang K and Regnault TRH. *J Pregnancy* 2012; 2012: ID 134758.
105. Schäffer L, Müller-Vizentini D, Burkhardt T, Rauh M, Ehlert U, Beinder E. Blunted stress response in small for gestational age neonates. *Pediatr Res* 2009; 65(2):231-5.
106. Schore AN. Effects of a secure attachment relationship on right brain development, affect regulation, and infant mental health. *Infant Ment Health J* 2001; 22(1-2):7-66.

107. Shi H, Seeley RJ, Clegg DJ. Sexual differences in the control of homeostasis. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2009; 30: 396-404.
108. Schuetzmann M, Richter-Appelt H, Shulte-Markort M, Schimmelmann BG. Associations Among the Perceived Parent–Child Relationship, Eating Behavior, and Body Weight in Preadolescents: Results from a Community-based Sample. *J Pediatr Psychol* 2008; 33(7): 772-82.
109. Shultis WA, Leary SD, Ness AR, Bain CJ, Emmett PM, ALSPAC Study Team. Does birth weight predict childhood diet in the Avon longitudinal study of parents and children? *J Epidemiol Community Health* 2005; 59:955–960.
110. Silveira PP, Agranonik M, Faras H, Portella AK, Meaney MJ, Levitan RD et al. Preliminary evidence for an impulsivity-based thrifty eating phenotype. *Pediatric Research* 2012; 71(3): 293-8.
111. Snoek HM, Engels RCME, Janssens JMAM, van Strien T. Parental behavior and adolescents' emotional eating. *Appetite* 2007, 49: 223-30.
112. STATISTICS CANADA (2005). Low Income Cut Offs for 2005 and Low Income measures for 2004, Catalogue no. 75F0002MIE, Vol. 4.
113. Stein AD, Rundle A, Wada N, Goldbohm RA, Lumey LH. Associations of gestational exposure to famine with energy balance and macronutrient density of the diet at age 58 years differ according to the reference population used. *J Nutr* 2009; 139: 1555-61.
114. Stein CE, Fall CH, Kumaran K, Osmond C, Cox V, Barker DJP. Fetal growth and coronary heart disease in south India. *Lancet* 1996; 348:1269-73.
115. Swanson H, Power K, Collin P, Deas S, Paterson G, Grierson D, Yellowlees A, Park K, Taylor L. The relationship between parental bonding, social problem solving and eating pathology in an anorexic inpatient sample. *Eur Eat Disord Rev* 2010;18(1):22-32.
116. Toki S, Morinobu S, Imanaka A, Yamamoto S, Yamawaki S, Honma K. Importance of early lighting conditions in maternal care by dam as well as anxiety and memory later in life of offspring. *Eur J Neurosci.* 2007; 25(3):815-29.
117. Topham GL, Hubbs-Tait L, Rutledge JM, Page MC, Kennedy TS, Shriver LH et al. Parenting styles, parental response to child emotion, and family emotional responsiveness are related to child emotional eating. *Appetite* 2011; 56: 261-64.

118. Trickett PK, Noll JG, Susman EJ, Shenk CE, Putnam FW. Attenuation of cortisol across development for victims of sexual abuse. *Dev Psychopathol* 2010; 22 (1):165-75.
119. Trombini E, Baldaro B, Bertaccini R, Mattei C, Montebanocci O, Rossi N. Maternal attitudes and attachment styles in mothers of obese children. *Percept Mot Skills* 2003; 97: 613-20.
120. Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, Pachi P. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. *J Pediatr* 2013,162 (3) suppl.1: S81-9.
121. Turner HM, Rose KS, Cooper MJ. Parental bonding and eating disorder symptoms in adolescents: the mediating role of core beliefs. *Eat Behav.* 2005;6(2):113-8.
122. Turner HM, Rose KS, Cooper MJ. Schema and parental bonding in overweight and nonoverweight female adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29(4):381-7.
123. Valdez R, Athens MA, Thompson GH, Bradshaw BS, Stern MP. Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. *Diabetologia* 1994; 37: 624-31.
124. van Hasselt FN, Cornelisse S, Zhang TY, Meaney MJ, Velzing EH, Krugers HJ, et al. Adult hippocampal glucocorticoid receptor expression and dentate synaptic plasticity correlate with maternal care received by individuals early in life. *Hippocampus* 2012; 22(2):255-66.
125. van Strien T, Herman CP, Verheijden MW. Eating style, overeating, and overweight in a representative Dutch sample. Does external eating play a role? *Appetite* 2009, 52: 380-87.
126. van Strien T, Oosterveld P. The children's DEBQ for assessment for assessment of restrained, emotional, and external eating in 7 to 12-year-old children. *International Journal of Eating Disorders* 2008, 41: 72-81.
127. Ventura AK, Birch LL. Does parenting affect children's eating and weight status? *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2008; 5:15.
128. Vgontzas AN, Lin HM, Papaliaga M, Calhoun S, Vela-Bueno A, Chrousos GP et al. Short sleep duration and obesity: the role of emotional stress and sleep disturbances. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32 (5): 801-09.

129. Viana V, Sinde S, Saxton JC. Children's Eating Behavior Questionnaire: associations with BMI in Portuguese children. *Br J Nutr* 2008; 100 (2): 445-50.
130. Vickers MH, Breier BH, Cutfield WS, Hofman PL, Gluckman PD. Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: E83–E87.
131. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends in Cognitive Sciences* 2011; 15(1): 37-46.
132. Wardle J. Eating behaviour and obesity. *Obesity Reviews* 2007; 8 suppl. 1: 73-75.
133. Waters SF, Virmani EA, Thompson RA, Meyer S, Raikes HA, Jochem R. Emotion regulation and attachment: unpacking two constructs and their association. *J Psychopathol Behav Assess* 2010; 32 (1): 37-47.
134. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004; 7(8):847-54.
135. Weaver IC, Champagne FA, Brown SE, Dymov S, Sharma S, Meaney MJ, et al. Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *J Neurosci*. 2005;25(47):11045-54.
136. Webber L, Hill C, Saxton J, Van Jaarsveld CH, Wardle J. Eating behaviour and weight in children. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33(1):21-8.
137. Wells JCK, Dumith SC, Ekelund U, Reichert FF, Menezes AMB, Victora CG et al. Associations of intrauterine and postnatal weight and length gains with adolescent body composition: prospective birth cohort study from Brazil. *J Adolesc Health* 2012; 51: S58-S64.
138. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2008; 300: 2886-97.
139. Wollmann, HA. Intrauterine Growth Restriction: Definition and Etiology. *Horm Res* 1998; 49(suppl 2):1-6.

140. Wüst S, Entringer S, Federenko IS, Schlotz W, Hellhammer DH. Birth weight is associated with salivary cortisol responses to psychosocial stress in adult life. *Psychoneuroendocrinol* 2005; 30:591-98.
141. Yamaguchi N, Kobayashi J, Tachikawa H, Sato S, Hori M, Suzuki T, Shiraishi H. Parental representation in eating disorder patients with suicide. *J Psychosom Res* 2000;49(2):131-6.
142. Zambrano E, Bautista CJ, Deas M, Martínez-Samayoa PM, Gonzáles-Zamorano M, Ledesma H et al. A low maternal protein diet during pregnancy and lactation has sex- and window of exposure-specific effects on offspring growth and food intake, glucose metabolism and serum leptin in the rat. *J Physiol* 2006; 571: 221-30.

ANEXO A – ARTIGO

COVER PAGE

Better quality of mother-child interaction at 4 years of age decreases emotional overeating in IUGR girls

Escobar RS², O'Donnell K, Collalillo S, Pawlby S, Levitan RD³, Meaney MJ^{1,4}, Silveira PP^{2**}- on behalf of the MAVAN* Study Team.

*Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment

¹Department of Psychiatry and Neurology, McGill University, Douglas Mental Health University Institute, Montreal, Quèbec, H4H 1R3, Canada;

²PPG Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 90035-903, Brazil.

³Department of Psychiatry, University of Toronto and Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario, M5T 1R8, Canada.

⁴ Singapore Institute for Clinical Sciences, 117609, Singapore.

**Corresponding author:

Patricia Pelufo Silveira, MD, PhD

Departamento de Pediatria –Faculdade de Medicina-Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Ramiro Barcelos, 2350, Largo Eduardo Zaccaro Faraco. 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.

Phone: 051- 3359-8000. Fax: 051- 3359-8001. E-mail: 00032386@ufrgs.br

Running title: Maternal care and emotional overeating in IUGR girls

Financial support: This work was funded by the Canadian Institute of Health Research (CIHR).

Key words: maternal care, emotional overeating, appetite, IUGR

ABSTRACT

Fetal environment is nowadays well recognized as an important contributor to long-term health. Individuals born with intrauterine growth restriction (IUGR), especially females, demonstrate a general preference for less healthy food choices during development, what could contribute for the increased risk for chronic diseases in this population. In addition, low quality maternal care is related to increased risk for adolescent obesity, especially linked to emotional overeating (or food intake in response to emotional stimuli instead of hunger) and increased consumption of foods rich in sugars and fat. The objective of this study was to investigate the interaction between IUGR and maternal care on emotional overeating at 4 years of age. The study sample included 200 children from the city of Montreal, Quebec, and Hamilton, Ontario, Canada. Participants were recruited from an established prospective birth cohort (the Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment – MAVAN - project). At 48-months of age, mothers completed the Children Eating Behavior Questionnaire (CEBQ) and the mother-child interaction was filmed during a structured task (“Etch a sketch”) for posterior scoring of the maternal behavior. A linear regression model adjusted for BMI and split by sex was built to analyze the interaction between the score “Atmosphere” (ATM), that characterizes the general atmosphere during the play activity and the birth weight status (IUGR or not) on the emotional over eating domain of the CEBQ. The model was significant for girls ($r^2=0.204$, $p=0.012$) with isolated effects of BMI ($B=0.076$, $p=0.048$) and ATM score ($B=-0.229$, $p=0.019$) on emotional overeating. Moreover, there was an interaction between IUGR and ATM ($B=0.881$, $p=0.038$), in which IUGR girls with worse ATM scores have increased emotional overeating at 4 years of age. No effects were seen in boys ($r^2=0.012$, $p=0.331$). Emotional overeating score was positively related to BMI at this age and predicted BMI at later ages only in IUGR girls. The quality of mother-infant interaction seems to be important to prevent emotional overeating and overweight in girls, especially those born IUGR, at 4 years of age.

INTRODUCTION

It is well known that the quality of mother-infant interaction affects neurodevelopment, emotional regulation and childhood stress responses (1, 18). Extreme or prolonged stress responses are related with a dysregulation of the physiological systems involved in energetic balance, which can lead to obesity (28, 29, 30). Children experiencing a poor maternal care quality in infancy, characterized as low maternal sensitivity and insecure attachment have increased risk for adolescent obesity (31). Children whose parents minimize or punish negative emotional expression tend to be more emotionally reactive and more intense in their expression, less capable of regulate their emotion and more prone to use other strategies to deal with their emotional distress (32).

Emotional eating, defined as eating in response to emotional stimulus instead of hunger, has been shown to be associated with increased eating (33), increased intake of sweets, fats, highly caloric foods (34) and overweight in children and adults (33). Low maternal support, increased psychological and behavioral control were linked to emotional overeating in a sample of adolescents (35). Impulsive children also seem to be more prone to demonstrate emotional overeating (37),

Our group has shown that among 3 year-old children with normal birth weights, girls show a greater ability to delay food rewards than boys; in contrast, among children with IUGR, there is no such differential ability between girls and boys. In addition, in these girls, impulsive responding towards a sweet reward predicts both increased consumption of palatable fat and higher body mass index (BMI) at 48 months of age. These findings suggest that in girls, the quality of fetal growth may contribute to impulsive eating, which may promote an increased intake of fats and consequently higher BMIs (24). Fetal early adversity induces a series of adaptive physiological responses aiming at improve survival, but imposing increased risk for chronic non-transmittable diseases (obesity, type II diabetes, cardiovascular disease) in the

long term (2-15), to which altered food intake and feeding behavior may play a considerable role. As the altered feeding behavior and preferences seem to be the result of fetal programming in IUGR individuals (25), persist throughout different developmental phases (16, 27) and track into adulthood altered food choices (19-27), the investigation of factors that modulate this association and/or increase the risk of an already vulnerable population (such as poor mother-child interaction) is of critical relevance. However, no studies have explored the interaction between IUGR status and mother-child interactions on the development of emotional overeating in children.

METHODS

The study sample included 4-year old children from Montreal (Quebec) and Hamilton (Ontario), Canada. Participants were recruited from an established prospective birth cohort (Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment - MAVAN). Eligibility criteria for mothers included age ≥ 18 years, singleton gestation, and fluency in French or English. Women with severe chronic illness, placenta previa, and history of incompetent cervix, impending delivery, or a fetus/infant affected by a major anomaly or born at a gestational age less than 37 weeks were excluded. Birth records were obtained directly from the birthing unit. At the time of the current study, there were 195 participants who had enrolled in the MAVAN study at birth, had data on the CEBQ questionnaire applied at 4y follow-up exam and had the Ecth a Skecth task filmed. The sample was comparable to the overall birth cohort in terms of maternal age at childbirth (Student's T Test, $p=0.624$), birth weight ($p=0.400$), gestational age ($p=0.933$), duration of exclusive breastfeeding (0.313), family income (Chi-square, $p=0.157$), but the study sample included mothers with higher education levels ($p=0.049$), when compared to the overall birth cohort.

Approval for the MAVAN Project was obtained from obstetricians performing deliveries at the study hospitals and by the ethics committees at hospitals and university affiliates (McGill University and l'Université de Montréal: the Royal Victoria Hospital, Jewish General Hospital, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, and Hôpital Maisonneuve-Rosemont.).

For this study, the definition of IUGR was based on the birth weight ratio (BWR), which is the ratio between the infant birth weight and the sex-specific mean birth weight for each gestational age for the local population. Children were classified as IUGR if they had a BWR of <0.85 (36).

Task. The Etch-a-Sketch toy is a small, flat box with a screen on which lines can be drawn by a device within the box. The marker is controlled by two knobs: one for horizontal movement, one for vertical. During the task, performed in the laboratory, the dyad is instructed to reproduce the figure of a house, together, using the Etch-a-Sketch toy. To develop the task, mother and child have to use only one of the toy's knobs each, working in a cooperative way. The task lasts for 13 minutes, under direct filming from behind a glass mirror (38, 39). The evaluation of the dyads was performed using the GESU (40), which is an observational scoring system developed for the Etch-A-Sketch procedure. The mothers' teaching and control strategies are rated, as well as the child's persistence and interest in the task and the overall atmosphere and attunement between mother and child. Sixteen dimensions are each rated on an ordinal scale by observers who were unaware of the parental and child assessments. For this study, the affective quality of the mother/child relationship was assessed by the "Atmosphere" (ATM) scale from the GESU (41). This scale measures the emotional atmosphere between mother and child during play session using the Etch-A-Sketch, classifying it from 1 to 9 points, from the most negative ("Much discord and conflict; no

positive feelings expressed”) to the most positive (“Very harmonious, agreeable, peaceful, no conflict or negative feelings expressed”).

Body mass index. (BMI) was calculated as weight in kilograms divided by height in metres squared (kg/m²). Standing height, without shoes, was measured (to the nearest 0.1 cm) with the use of a stadiometer (Perspective Enterprises, PE-AIM-101, Portage, Michigan). Body weight, in light clothing, was measured (to the nearest 0.1 kg) with the use of a digital floor scale (TANITA BF625, Arlington Heights, Illinois). These measurements were performed during the laboratory visit by trained researcher assistants, and was followed prospectively, being measured also at 60 and 72 months of age.

Emotional overeating. The outcome measure was derived from the Children Eating Behavior Questionnaire (CEBQ) (43): this instrument is a parent-report questionnaire that measures eight dimensions of eating style in children (food responsiveness, enjoyment of food, satiety responsiveness, slowness in eating, fussiness, emotional overeating, emotional undereating, and desire to drink). This 35-item instrument is rated on a 5-point scale (“never”, “seldom”, “sometimes”, “often”, and “always”) (scored 0-4). For this study, the “emotional overeating” dimension was used as the outcome measure. This dimension is a composite measure that considers the scores of the following questions: “My child eats more when worried”; “My child eats more when annoyed”; “My child eats more when anxious”; “My child eats more when s/he has nothing else to do”.

Statistical methods

Descriptive statistics were performed comparing IUGR and no-IUGR children (including sex, maternal age at birth, smoking during gestation, maternal education and income, exclusive and total duration of breastfeeding, BMI at 48 months of age) using Student t-tests (for continuous variables) and chi-squared tests (for categorical variables). Interaction variables

were created (BWR and mother-child interaction evaluated by the ATM score of the Etch-a-Sketch) and a linear regression models adjusted for BMI and split by gender was performed to evaluate the correlation between IUGR status and ATM score at 48 months on the “emotional overeating domain from the CEBQ. Finally, Pearson correlations were performed to verify the association of emotional overeating with BMI at different ages (48, 60 an 72 months). Significance level was set at $P < 0.05$.

RESULTS

The mean \pm SE of the “Atmosphere” score in this sample was 5.88 ± 0.14 weeks for non-IUGR and 6.16 ± 0.28 weeks for IUGR children (Student’s T Test, $p = 0.37$). Mean emotional overeating score reported in the CEBQ was 1.57 ± 0.47 in non-IUGR and 1.71 ± 0.12 in IUGR children ($p = 0.23$). There were no statistical differences in several other confounding variables between IUGR and non-IUGR individuals. Please refer to Table 1.

The regression linear model was significant for girls ($r^2 = 0.204$, $p = 0.012$) with isolated effects of BMI ($B = 0.076$, $p = 0.048$) and ATM score ($B = -0.229$, $p = 0.019$) on the emotional overeating. Besides, there was an interaction between BWR e ATM ($B = 0.881$, $p = 0.038$), in which IUGR girls having worse ATM socres have higher emotional overeating at 4 years of age. No effects were seen in boys ($r^2 = 0.012$, $p = 0.331$).

Table 2 demonstrates the correlations between the emotional overeating scores at 48 months of age and BMI at this age and prospectively at 60 and 72 months. Emotional overeating positively correlates with BMI at 48 months of age and predicts BMI at 60 and 72 months specifically in IUGR girls.

DISCUSSION

We described an interaction between the quality of mother-infant relationship and the birth weight status on the emotional overeating scores at 48 months of age, in which IUGR girls with poorer quality maternal interaction have increased eating in response to emotional stimuli. In addition, we showed that in these girls, emotional overeating score was positively correlated with BMI at 48 months and subsequently at 60 and 72 months of age, which is in agreement with the literature that emotional overeating is associated with overweight in children (42, 45-47).

Persistent programming of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis has been proposed as a mechanism to explain the association between impaired fetal growth and later development of the metabolic syndrome and hypertension in adulthood (17). Growth restricted individuals have a differential HPA response to acute stress when compared to their normal birth weight counterparts (66-70). As chronic stress and repeated food restraint seem to have independent and possibly synergistic effects on increasing the reward value of highly palatable foods (71, 72), it is straightforward to suggest that the persistent programming of the HPA axis in IUGR individuals contributes to their altered food preferences towards “comfort foods” across development. Interestingly, the quality of mother-infant interaction is also an important factor persistently modulating the HPA axis functioning (73-81); this could affect eating in response to emotional stimuli and ultimately growth in IUGR girls, as seen in our study.

Parental care is closely related to feeding practices and ultimately to childhood growth (65). Children of mothers who use food for emotion regulation consume more sweet palatable foods in the absence of hunger when compared to children whose mothers do not use this feeding practice frequently; this maternal behavior may trigger emotional overeating in the context of negative mood in these children (48). A large amount of evidence suggests that parental and especially maternal behavior seems to persistently impact the offspring eating

behavior. In obese women, paternal and maternal overprotection decrease emotional awareness and increase emotional eating (49). Low care-high control pattern of parental bonding is also associated with eating disorders such as anorexia and bulimia (50-62).

Poor mother-infant interactions, characterized by maternal intrusiveness and negative infant engagement have been described for children born small for gestational age (SGA) (63). Mothers of SGA infants also have higher frequency of behaviors indicative of feeding difficulties than their AGA counterparts (64). Therefore IUGR children may suffer from a double burden of vulnerability in terms of feeding modulation: their metabolic adaptations lead to persistent programming of appetite, food preferences (16, 19-27) and chronic adult disease risk (2-15); in addition, their mother-infant relationship may affect feeding behaviors and long-term overweight risk. Interventions aiming at improving this interaction may be of benefit especially for this population of IUGR children.

Table 1. Study participants' baseline characteristics according to presence or absence of IUGR at birth.

Sample characteristics	Non-IUGR (n= 158)	IUGR (n=37)	P		
Males (%)	86 (54.4%)	17 (45.9%)	0.22§		
Maternal age at birth (y)	30.14±0.37	29.40±0.94	0.41*		
Maternal smoking during gestation (%)	22 (15.4%)	5 (13.9%)	0.53§		
Maternal education below 10 years of schooling (%)	4 (2.8%)	3 (10.3%)	0.10§		
Family income below LICO (%)	41 (26.5%)	9 (24.3%)	0.48§		
Exclusive breastfeeding (weeks)	12.60±0.82	10.22±1.6	0.20*		
Total duration of breastfeeding (weeks)	28.88±1.5	27.16±3.3	0.63*		
Body mass index (kg/m ²)	Boys	Girls	Boys	Girls	
At 48 months	16.17±0.16	15.85±0.20	15.92±0.36	16.62±0.69	0.15(girls); 0.52(boys)*

*Student's t-test and §Chi-square test. Data are expressed as mean±SEM, or proportions (percentages). LICO=Low Income Cut Off (44).

	Non-IUGR		IUGR	
	Boys	Girls	Boys	Girls
At 48 months	r=0.121,p=0.230	r=0.099,p=0.371	r=0.352,p=0.128	r=0.547,p= 0.003*
At 60 months	r=0.144,p=0.284	r=0.155,p=0.269	r=0.189,p=0.467	r=0.674,p= 0.002*
At 72 months	r=0.273,p=0.152	r=0.193,p=0.326	r=0.188,p=0.579	r=0.720,p= 0.002*

Table 2 – Pearson correlations between the emotional overeating score measured by the CEBQ at 48 months of age and BMI at the same age and at 60 and 72 months of age in boys and girls according to the IUGR status

REFERENCES

- 1) Schore AN. Effects of a secure attachment relationship on right brain development, affect regulation, and infant mental health. *Infant Ment Health J.* 2001;22(1–2):7–66
- 2) Ravelli AC, van Der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr* 1999;70:811–6.
- 3) Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976;295:349–53.
- 4) Pilgaard K, Hammershaimb Mosbech T, Grunnet L, et al. Differential nongenetic impact of birth weight versus third-trimester growth velocity on glucose metabolism and magnetic resonance imaging abdominal obesity in young healthy twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2835–43.
- 5) Bettiol H, Sabbag Filho D, Haeffner LS, et al. Do intrauterine growth restriction and overweight at primary school age increase the risk of elevated body mass index in young adults? *Braz J Med Biol Res* 2007;40:1237–43.
- 6) Barker, D.J. et al. 1989. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 2: 577-580.
- 7) Forsen, T. et al. 1997. Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: follow up study. *Br. Med. J.* 315: 837–840.
- 8) Leon, D. A. et al. 1998. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915–29 *Br. Med. J.* 317: 241–245.
- 9) Rich-Edwards, J. W. et al. 1997. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *Br. Med. J.* 315: 396–400.
- 10) Stein, C. E. et al. 1996. Fetal growth and coronary heart disease in south India *Lancet.* 348: 1269–1273
- 11) Hales, C.N. et al. 1991. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *Br. Med. J.* 303: 1019-1022.
- 12) Lithell H. O. et al. 1996. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50–60 years. *Br. Med. J.* 312: 406–410.
- 13) Phipps, K. et al. 1993. Fetal growth and impaired glucose tolerance in men and women. *Diabetologia.* 36: 225–228.
- 14) Barker, D.J. et al. 1993. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 36: 62-67.
- 15) Valdez, R. et al. 1994. Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. *Diabetologia.* 37: 624-631.
- 16) Crume, T.L., et al. The long-term impact of intrauterine growth restriction in a diverse U.S. cohort of children: The EPOCH study. *Obesity (Silver Spring)*. Ahead of print.
- 17) Phillips D.W. et al. 1998. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83:757–760
- 18) Waters, SF; Virmani, EA; Thompson, et al. Emotion regulation and attachment: unpacking two constructs and their association. *J Psychopathol Behav Assess.* 2010; 32 (1) pp 37-47
- 19) Barbieri, M.A. et al. 2009. Severe intrauterine growth restriction is associated with higher spontaneous carbohydrate intake in young women. *Pediatr. Res.* 65:215-220.
- 20) Lussana, F. et al. 2008. Prenatal exposure to the Dutch famine is associated with a preference for fatty foods and a more atherogenic lipid profile. *Am. J. Clin. Nutr.* 88:1648-1652.
- 21) Stein AD, Rundle A, Wada N, Goldbohm RA, Lumey LH. Associations of gestational exposure to famine with energy balance and macronutrient density of the diet at age 58 years differ according to the reference population used. *J Nutr* 2009;139:1555–61.
- 22) Perälä, M.M. et al. 2012. Body size at birth is associated with food and nutrient intake in adulthood. *PLoS One.* 7:e46139.
- 23) Kaseva, N. et al. 2013. Diet and Nutrient Intake in Young Adults Born Preterm at Very Low Birth Weight. *J. Pediatr.* 163:43-48.

- 24) Silveira, P.P. et al. 2012. Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment Study Team. Preliminary evidence for an impulsivity-based thrifty eating phenotype. *Pediatr. Res.* 71:293-298.
- 25) Ayres, C. et al. 2012. Intrauterine growth restriction and the fetal programming of the hedonic response to sweet taste in newborn infants. *Int. J. Pediatr.* 2012:657379.
- 26) Crume, T.L., et al. The long-term impact of intrauterine growth restriction in a diverse U.S. cohort of children: The EPOCH study. *Obesity (Silver Spring)*. Ahead of print.
- 27) Migraine, A. et al. Effect of preterm birth and birthweight on eating behavior at 2 y of age. *Am J Clin Nutr.* 97:1270-1277.
- 28) Calabrese, F; Molteni, R; Racagni, G; Riva, MA. Neuronalplasticity: a link between stress and mood disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 2009; 34 (suppl 1) pp. 208-216.
- 29) Lupien, SJ; Mc Ewan, BS; Gunnar, MR; Heim, C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10 (6): pp 434 – 445
- 30) Vgontzas, AN; Lin, HM; Papaliaga, M et al. Short sleep duration and obesity: the role of emotional stress and sleep disturbances. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32 (5): pp 801 – 809
- 31) Anderson, SE; Gooze, RA; Lemeshow, S; et al. Quality of early maternal-child relationship and risk of adolescent obesity. *Pediatrics*, 129, pp132- 141, 2012.
- 32) Eisenberg, N., Fabes, R. A., Shepard, S. A., et al. Parental reactions to children's negative emotions. Longitudinal relations to quality of children's social functioning. *Child Development*, 70, 513–534, 1999
- 33) van Strien, T., Herman, C. P., & Verheijden, M. W. (2009). Eating style, overeating, and overweight in a representative Dutch sample. Does external eating play a role? *Appetite*, 52, 380–387.
- 34) Nguyen-Michel, S. T., Unger, J. B., & Spruijt-Metz, D. (2007). Dietary correlates of emotional eating in adolescence. *Appetite*, 49, 494–499.
- 35) Snoek, H. M., Engels, R. C. M. E., Janssens, J. M. A. M. , & van Strien, T. (2007). Parental behavior and adolescents' emotional eating. *Appetite*, 49, 223–23
- 36) Kramer MS, Platt R, Yang H, McNamara H, Usher RH 1999 Are all growth-restricted newborns created equal(ly)? *Pediatrics* 103:599-602
- 37) Farrow, CV. Do parental feeding practices moderate the relationships between impulsivity and eating in children? *Eating Behaviours*. 13, 150–153, 2012
- 38) Pawlby S, Schmücker G. The GESU. Rating scales for use with observations of interaction between mother and child with the Etch-a-Sketch toy. Unpublished Manual. London: Institute of Psychiatry; 1991.
- 39) Stevenson-Hinde, J., & Shouldice, A. (1995). Maternal interactions and self-reports related to attachment classification at 4.5 years. *Child Development*, 66, 583 – 596.
- 40) Sharp D, Hay DF, Pawlby S, Schmücker G, Allen H, Kumar R. The impact of postnatal depression on boys' intellectual development. *J Child Psychol Psychiatry*. 1995 Nov;36(8):1315-36.
- 41) Hay DF, Pawlby S, Sharp D, Schmücker G, Mills A, Allen H, Kumar R. Parents' judgements about young children's problems: why mothers and fathers might disagree yet still predict later outcomes. *J Child Psychol Psychiatry*. 1999;40(8):1249-58.
- 42) Eloranta AM, Lindi V, Schwab U, Tompuri T, Kiiskinen S, Lakka HM, Laitinen T, Lakka TA. Dietary factors associated with overweight and body adiposity in Finnish children aged 6-8 years: the PANIC Study. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(7):950-5.
- 43) Wardle J, Guthrie CA, Sanderson S, Rapoport L. Development of children's eating behavior questionnaire. *J Child Psychol Psychiat* 2001; 42(7):963-970.
- 44) STATISTICS CANADA (2005). Low Income Cut Offs for 2005 and Low Income measures for 2004, Catalogue no. 75F0002MIE, Vol. 4.
- 45) Santos JL, Ho-Urriola JA, González A, Smalley SV, Domínguez-Vásquez P, Cataldo R, Obregón AM, Amador P, Weisstaub G, Hodgson MI. Association between eating behavior scores and obesity in Chilean children. *Nutr J*. 2011;10:108..
- 46) Croker H, Cooke L, Wardle J. Appetitive behaviours of children attending obesity treatment. *Appetite*. 2011;57(2):525-9

- 47) Webber L, Hill C, Saxton J, Van Jaarsveld CH, Wardle J. Eating behaviour and weight in children. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(1):21-8.
- 48) Blissett J, Haycraft E, Farrow C. Inducing preschool children's emotional eating: relations with parental feeding practices. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(2):359-65.
- 49) Rommel D, Nandrino JL, Ducro C, Andrieux S, Delecourt F, Antoine P. Impact of emotional awareness and parental bonding on emotional eating in obese women. *Appetite*. 2012;59(1):21-6.
- 50) Jáuregui Lobera I, Bolaños Ríos P, Garrido Casals O. Parenting styles and eating disorders. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2011;18(8):728-35.
- 51) Fujimori A, Wada Y, Yamashita T, Choi H, Nishizawa S, Yamamoto H, Fukui K. Parental bonding in patients with eating disorders and self-injurious behavior. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;65(3):272-9.
- 52) Fassino S, Amianto F, Rocca G, Daga GA. Parental bonding and eating psychopathology in bulimia nervosa: personality traits as possible mediators. *Epidemiol Psichiatr Soc*. 2010;19(3):214-22.
- 53) Swanson H, Power K, Collin P, Deas S, Paterson G, Grierson D, Yellowlees A, Park K, Taylor L. The relationship between parental bonding, social problem solving and eating pathology in an anorexic inpatient sample. *Eur Eat Disord Rev*. 2010;18(1):22-32.
- 54) Canetti L, Kanyas K, Lerer B, Latzer Y, Bachar E. Anorexia nervosa and parental bonding: the contribution of parent-grandparent relationships to eating disorder psychopathology. *J Clin Psychol*. 2008;64(6):703-16.
- 55) Fosse GK, Holen A. Childhood maltreatment in adult female psychiatric outpatients with eating disorders. *Eat Behav*. 2006;7(4):404-9.
- 56) Perry JA, Silvera DH, Neilands TB, Rosenvinge JH, Hanssen T. A study of the relationship between parental bonding, self-concept and eating disturbances in Norwegian and American college populations. *Eat Behav*. 2008;9(1):13-24.
- 57) Turner HM, Rose KS, Cooper MJ. Schema and parental bonding in overweight and nonoverweight female adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(4):381-7.
- 58) Turner HM, Rose KS, Cooper MJ. Parental bonding and eating disorder symptoms in adolescents: the mediating role of core beliefs. *Eat Behav*. 2005;6(2):113-8.
- 59) De Panfilis C, Rabbaglio P, Rossi C, Zita G, Maggini C. Body image disturbance, parental bonding and alexithymia in patients with eating disorders. *Psychopathology*. 2003;36(5):239-46.
- 60) Romans SE, Gendall KA, Martin JL, Mullen PE. Child sexual abuse and later disordered eating: a New Zealand epidemiological study. *Int J Eat Disord*. 2001;29(4):380-92.
- 61) Yamaguchi N, Kobayashi J, Tachikawa H, Sato S, Hori M, Suzuki T, Shiraishi H. Parental representation in eating disorder patients with suicide. *J Psychosom Res*. 2000;49(2):131-6.
- 62) Rhodes B, Kroger J. Parental bonding and separation-individuation difficulties among late adolescent eating disordered women. *Child Psychiatry Hum Dev*. 1992;22(4):249-63.
- 63) Feldman R, Eidelman AI. Neonatal state organization, neuromaturation, mother-infant interaction, and cognitive development in small-for-gestational-age premature infants. *Pediatrics*. 2006;118(3):e869-78.
- 64) Mullen MK, Coll CG, Vohr BR, Muriel AC, Oh W. Mother-infant feeding interaction in full-term small-for-gestational-age infants. *J Pediatr*. 1988;112(1):143-8.
- 65) DeWitt SJ, Sparks JW, Swank PB, Smith K, Denson SE, Landry SH. Physical growth of low birthweight infants in the first year of life: impact of maternal behaviors. *Early Hum Dev*. 1997;47(1):19-34.
- 66) Reynolds, R.M. et al. 2005. Is there a gender difference in the associations of birthweight and adult hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity? *Eur. J. Endocrinol*. 152:249-253.
- 67) Wüst, S. et al. 2005. Birth weight is associated with salivary cortisol responses to psychosocial stress in adult life. *Psychoneuroendocrinol*. 30:591-598.
- 68) Kajantie, E. et al. 2007. Body size at birth predicts hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to psychosocial stress at age 60 to 70 years. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 92:4094-4100.

- 69) Schäffer, L. et al. 2009. Blunted stress response in small for gestational age neonates. *Pediatr. Res.* 65:231-235.
- 70) Osterholm, E.A., C.E. Hostinar & M.R. Gunnar. 2012. Alterations in stress responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in small for gestational age infants. *Psychoneuroendocrinology.* 37:1719-1725.
- 71) Adam, T.C. & E.S. Epel. 2007. Stress, eating and the reward system. *Physiol. Behav.* 91(4):449-458.
- 72) Dallman, M.F., N.C. Pecoraro & S.E. La Fleur. 2005. Chronic stress and comfort foods: self-medication and abdominal obesity. *Brain Behav. Immun.* 19:275-280.
- 73) Mello MF, Faria AA, Mello AF, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. Childhood maltreatment and adult psychopathology: pathways to hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;31 Suppl 2:S41-8.
- 74) Trickett PK, Noll JG, Susman EJ, Shenk CE, Putnam FW. Attenuation of cortisol across development for victims of sexual abuse. *Dev Psychopathol.* 2010;22(1):165-75.
- 75) Francis D, Diorio J, Liu D, Meaney MJ. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science.* 1999;286(5442):1155-8.
- 76) Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A, et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science.* 1997;277(5332):1659-62.
- 77) Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci.* 2004;7(8):847-54.
- 78) Weaver IC, Champagne FA, Brown SE, Dymov S, Sharma S, Meaney MJ, et al. Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *J Neurosci.* 2005;25(47):11045-54.
- 79) van Hasselt FN, Cornelisse S, Zhang TY, Meaney MJ, Velzing EH, Krugers HJ, et al. Adult hippocampal glucocorticoid receptor expression and dentate synaptic plasticity correlate with maternal care received by individuals early in life. *Hippocampus.* 2012;22(2):255-66.
- 80) Toki S, Morinobu S, Imanaka A, Yamamoto S, Yamawaki S, Honma K. Importance of early lighting conditions in maternal care by dam as well as anxiety and memory later in life of offspring. *Eur J Neurosci.* 2007;25(3):815-29. Epub 2007/03/03.
- 81) McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonte B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci.* 2009;12(3):342-8

