

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
SERVIÇO DE PEDIATRIA  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA

ADRIANNE RAHDE BISCHOFF

**RELAÇÃO ENTRE PESO AO NASCER E O COMPORTAMENTO ALIMENTAR EM  
ESCOLARES**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Porto Alegre, Brasil

2016

ADRIANNE RAHDE BISCHOFF

**RELAÇÃO ENTRE PESO AO NASCER O COMPORTAMENTO ALIMENTAR EM  
ESCOLARES**

Trabalho de Conclusão de Curso do Programa de  
Residência Médica em Pediatria do Hospital de Clínicas  
de Porto Alegre.

Orientadora: Patrícia Pelufo Silveira

Colaboração: André Krümel Portella, Narendra Arora,  
Robert Levitan, Aida Faber, Laurette Dube

Porto Alegre, Brasil

2016

## **AGRADECIMENTOS**

Meu agradecimento mais do que especial à minha orientadora, professora Patrícia Pelufo Silveira, que me deu todas as ferramentas necessárias para concluir este trabalho. Pela paciência, dedicação, incentivo e voto de confiança que foi dado a mim desde o princípio. Agradecimento a meus pais que participaram dos frutos deste trabalho e me deram todo apoio ao longo desta jornada.

“Learning never exhausts the mind” – Leonardo da Vinci

## RESUMO

BISCHOFF, Adrienne Rahde. **Avaliação da relação entre peso ao nascer e variáveis relacionadas ao comportamento alimentar em escolares.** 2016. 45f. Trabalho de Conclusão de Curso (Programa de Residência Médica em Pediatria) – Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, 2016.

**Introdução:** A relação entre crescimento intrauterino restrito (CIUR) e o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis na vida adulta (ex.: obesidade, diabetes melito tipo II, hipertensão) está bem estabelecido. Mais recentemente novas evidências sugerem que indivíduos que sofreram CIUR têm comportamento e preferências alimentares alterados desde a infância, preferindo o consumo de alimentos ricos em açúcares ou gorduras e consumindo menos frutas e vegetais. Uma questão que pode surgir é se as regras alimentares parentais podem influenciar este processo, uma vez que uma família criando uma criança de baixo peso ao nascer poderia ser mais permissiva em relação ao consumo de alimentos mais calóricos como forma de estimular seu crescimento. Este estudo objetiva determinar 1) se o baixo peso ao nascer está associado a um maior consumo de açúcares e/ou gorduras entre 6-12 anos de idade e 2) se as regras alimentares parentais diferem entre as crianças de baixo peso ao nascer e as de peso normal ao nascer nesta idade.

**Métodos:** 616 famílias foram recrutadas de 9 comunidades da área metropolitana de Montreal para uma entrevista telefônica de 50 minutos a respeito de dados demográficos, antropometria das crianças (peso e altura) e atividades físicas. Uma subamostra de 254 famílias também respondeu questões adicionais em um questionário online, incluindo regras alimentares parentais e um questionário de frequência alimentar completo. A razão de crescimento fetal (birth weight ratio, BWR) foi calculada (peso ao nascimento/ média de peso ao nascimento da população, ajustada para sexo e idade gestacional) e foram considerados CIUR aqueles com BWR menor que 0,85. **Resultados:** A amostra incluiu 130 meninos (25 CIUR) e 124 meninas (13 CIUR) ( $p=0,06$ ) sem diferenças de idade, renda familiar, idade gestacional, escore Z de índice de massa corporal atual ou etnia entre os grupos. Um modelo de regressão linear generalizada mostrou uma interação entre sexo e BWR contínuo na porcentagem de calorias derivadas de gorduras no consumo habitual [Wald=4,949; df=1;  $p=0,026$ ], na qual os meninos mostraram maior consumo deste macronutriente conforme o BWR reduz [B=-4,988, CI -10,276; 0,299], sem correlação nas meninas [B=3,695, CI -2,166; 9,555]. Em relação às regras parentais, os domínios controle alimentar, regras de encorajamento e de restrição não diferiram entre os grupos. **Conclusão:** Este estudo mostra que meninos com CIUR tem preferência aumentada por dietas ricas em gorduras e que regras alimentares parentais não parecem ter um papel específico neste comportamento. É provável que fatores biológicos como programação fetal de rotas homeostáticas e/ou hedônicas possam estar envolvidos.

Palavras-chave: Crescimento intrauterino restrito. Comportamento alimentar.

## ABSTRACT

BISCHOFF, Adrienne Rahde. **Evaluation of the relationship between birth weight and associated variables related to feeding behavior at school age.** 2016. 45p. Final Paper (Medical Residency Program in Pediatrics) – Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, 2016.

**Introduction:** The relationship between intrauterine growth restriction (IUGR) and the development of chronic non-communicable diseases later in life (e.g. obesity, type II diabetes, hypertension) is well established. More recently, evidences suggest that individuals with IUGR have altered feeding behavior and food preferences from early infancy, favoring the intake of foods rich in sugar or fat and consuming less fruits and vegetables. One question that may arise is if parental food rules may influence in this process, as a family raising an IUGR child could be more permissive in relation to the intake of highly caloric foods in order to stimulate growth. In this study we aimed at verifying 1) if IUGR was associated with increased intake of sugar and/or fat at 6-12 years of age and 2) if parental food rules were different between IUGR and normal birth weight children at this age. **Methods:** 616 families were recruited from 9 communities in the Montreal Metropolitan Area for a 50-minute telephone interview regarding to household demographic information, children's anthropometrics (height and weight) and physical activities. A subsample of 254 families also answered additional questions on a two-hour online follow-up, including family food rules and a complete food frequency questionnaire. Birth weight ratio (BWR) was calculated (observed birth weight/ mean population birth weight, sex and gestational age-specific), and considered IUGR those having a BWR lower than 0.85. **Results:** There were 130 boys (25 IUGR) and 124 girls (13 IUGR) in the sample ( $p=0.06$ ), and no differences were seen between the groups or sexes regarding age, family income, gestational age, current body mass index Z scores or ethnicity. A generalized linear model regression showed an interaction between sex and continuous BWR on the percent calories derived from fat in the habitual food intake [Wald=4.949; df=1;  $p=0.026$ ], in which boys showed an increased intake of this macronutrient as BWR decreases [B=-4.988, CI -10.276; 0.299], with no correlation in girls [B=3.695, CI -2.166; 9.555]. Food control, encouragement and restriction rules were not different between the groups. Food control, encouragement and restriction rules were not different between the groups. **Conclusion:** The study shows that IUGR boys have increased preference for high-fat diets and parental food rules do not seem to play a specific role on this behavior. It is likely that biological factors such as fetal programming of homeostatic and/or hedonic pathways functioning are involved.

**Key words:** Intrauterine growth restriction. Feeding behavior.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fatores que influenciam preferências alimentares ao longo da vida .....	16
Figura 2: Linha do tempo de diferentes estudos comparando baixo peso ao nascer, peso normal com preferências e comportamento alimentar em diferentes idades ....	18
Figura 3: Interação BWR X Porcentagem de gorduras .....	29
Figura 4: Regras alimentares parentais nos com CIUR e sem CIUR .....	31

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características basais dos grupos .....	26
Tabela 2: Interação entre sexo e peso ao nascer em relação a porcentagem de calorias derivadas dos diferentes macronutrientes .....	28
Tabela 3: Total de calorias e diferentes macronutrientes .....	30
Tabela 4: Regras alimentares parentais nos com CIUR e sem CIUR .....	31



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	10
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	12
<b>2.1. Definição de Crescimento Intrauterino restrito .....</b>	<b>12</b>
<b>2.2. Associação CIUR com doenças na vida adulta .....</b>	<b>13</b>
<b>2.3. Preferências alimentares .....</b>	<b>14</b>
<b>2.4. CIUR, preferências e comportamento alimentar .....</b>	<b>16</b>
<b>2.5. Fundamentos neurobiológicos .....</b>	<b>20</b>
<b>2.6. Efeitos do crescimento compensatório e adiposidade de rebote: .....</b>	<b>22</b>
3. OBJETIVOS .....	23
4. METODOLOGIA .....	24
5. RESULTADOS .....	26
6. DISCUSSÃO .....	33
7. CONCLUSÃO .....	36
REFERÊNCIAS .....	37

## 1. INTRODUÇÃO

A relação entre crescimento intrauterino restrito (CIUR) e múltiplas comorbidades na vida adulta está bem estabelecida (1-4). Sabe-se que existe maior incidência de doenças cardiovasculares (4), diabetes melito tipo II (3) e síndrome metabólica (2, 5) nessa população. A análise de múltiplas variáveis que expliquem esse processo patogênico mostra que um dos fatores implicados possa ser o comportamento alimentar dessa população. Esses indivíduos têm preferências alimentares específicas, principalmente em relação a alimentos mais palatáveis, de alta densidade energética (6-9). O feto com CIUR vive em um ambiente com menor disponibilidade de energia e tende a desenvolver órgãos e sistemas que são programados para armazenar energia sob a influência de circuitos neurais relacionados ao apetite e consumo de energia (6)

O comportamento alimentar é influenciado por fatores genéticos, ambientais, culturais, entre outros. A ingestão calórica é determinada não só pelo apetite, mas também por mecanismos hedônicos, como por exemplo, prazer e recompensa, preferências alimentares e comportamento social. Fatores relacionados ao ambiente fetal/ neonatal também tem influência sobre o comportamento alimentar: o líquido amniótico pode transmitir sabores, assim como o leite materno (10), estimulando o aprendizado e o desenvolvimento de preferências alimentares no feto/recém-nascido. Outro fator em estudo tem fundamento neurobiológico, relacionando adversidades na vida fetal com as decisões alimentares no futuro. Essa hipótese ajuda a explicar o processo patogênico que liga o CIUR a algumas doenças da vida adulta classicamente associadas com dietas inadequadas. Existem estudos mostrando que indivíduos com CIUR, embora não tenham diferença no número total de calorias ingeridas, apresentam consumo de gorduras proporcionalmente maior em relação ao grupo nascido com peso adequado (11). A alimentação, principalmente de alimentos altamente palatáveis, proporciona prazer, induzindo o consumo muito além das necessidades energéticas basais.

Já foi demonstrado em modelos animais que aqueles com adversidades na vida intrauterina têm preferência por alguns alimentos, com maior consumo de carboidratos versus proteínas (12-15). Tais animais, além de ter preferência por alimentos com maior densidade calórica, também tem uma tendência a hiperfagia e ao

desenvolvimento de maior adiposidade central (16). O consumo de carboidratos é mais eficaz em liberar insulina que, por ser um hormônio anabolizante, induz maior adiposidade central (17).

Em recém-nascidos humanos também já foi demonstrado que o grau de restrição de crescimento se relaciona com a resposta hedônica prazerosa ao consumo de sacarose no primeiro dia de vida de bebês prematuros (8). Barbieri *et al* observaram maior incidência no consumo espontâneo de carboidratos em mulheres adultas que tiveram CIUR grave (7). Além disso, a impulsividade parece ser uma característica comportamental importante envolvida no desenvolvimento de alterações do comportamento alimentar em crianças nascidas com CIUR (18).

A associação entre CIUR, preferências alimentares específicas e alteração do comportamento alimentar já foi demonstrada em diferentes fases do desenvolvimento (9): neonatos prematuros (8), crianças aos 3 anos de idade (18) e mulheres jovens (7). O estudo atual objetiva explorar estes achados na idade escolar. Este é um período interessante porque o crescimento compensatório frequentemente se sobrepõe com o rebote de adiposidade. Ambos processos são causados por aumento dos níveis de insulina, o que leva a uma recuperação maior de gordura corporal em comparação com massa magra em crianças com CIUR (19). Trata-se de um período em que as crianças CIUR começam a mudar seu perfil metabólico em direção a um fenótipo de maior adiposidade central e é provável que as preferências alimentares flutuem durante a infância de uma forma diferente do que nas crianças nascidas com peso normal.

Além disso, o papel das regras alimentares parentais é uma questão que frequentemente aparece ao se analisar preferências e comportamento alimentar de acordo com o peso ao nascer. Uma família criando uma criança com baixo peso ao nascimento pode ter comportamento mais permissivo em relação ao consumo de alimentos calóricos como forma de estimular o crescimento. Assim, este estudo objetiva verificar 1) se CIUR está associado com maior consumo de açúcar e/ou gorduras em crianças de 6 a 12 anos de idade e 2) se as regras alimentares parentais se diferenciam entre crianças com CIUR e crianças sem CIUR nesta idade.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1. Definição de Crescimento Intrauterino restrito**

O crescimento intrauterino restrito (CIUR) é a falha do feto em atingir seu total potencial de crescimento, seja por fatores anatômicos ou funcionais (20). A definição de CIUR não é bem estabelecida e a terminologia mais comumente usada após o nascimento é de pequeno para idade gestacional (PIG), que corresponde a um tamanho menor que dois desvios-padrão para a média de peso da idade gestacional ou menor que o percentil 10 (20, 21). Entretanto esta classificação não é acurada uma vez que nem todos os recém-nascidos PIG foram fetos restritos. O tamanho pequeno ao nascer pode ser devido a fatores constitucionais e não necessariamente a uma falha no crescimento. Da mesma forma, um feto que poderia ser constitucionalmente grande, mas sofre crescimento restrito, pode não ser classificado como PIG ao nascer. Sendo assim, nem todos os PIG sofreram CIUR, e nem todos os que sofreram CIUR nascem PIG (22). Tamanho é uma medida única, mas crescimento é um processo dinâmico que só pode ser acessado com medidas repetidas, o que torna difícil a diferenciação entre CIUR e PIG (22).

O crescimento intrauterino depende do que a mãe consegue prover, principalmente acomodação e alimento (23). Apesar da abundância de alimentos no mundo ocidental, ainda existem muitos fetos com crescimento restrito, seja por desequilíbrios dos nutrientes ofertados, seja por alguma restrição na disponibilidade dos mesmos (24, 25). A principal causa de CIUR resulta da insuficiência placentária com disfunção da perfusão feto-placentária, levando a hipóxia e acidose na circulação fetal (26, 27). Ocorre principalmente em mães com doenças como hipertensão, pré-eclâmpsia, hemólise, aumento de enzimas hepáticas, diabetes gestacional, insuficiência renal, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome do anticorpo antifosfolípideo, anemia crônica, entre outros (20, 22). A desnutrição materna também é um fator de risco. Nos países em desenvolvimento a desnutrição materna e o baixo peso pré-concepcional são as principais causas de CIUR, enquanto que nos países desenvolvidos o tabagismo é o principal fator, seguido pela desnutrição materna (28). Outros fatores de risco para CIUR são: gestação múltipla, mães adolescentes,

anomalias cromossômicas, malformações congênitas, infecções congênitas, placenta prévia, uso de drogas, obesidade, etc. (20, 22).

No campo da pesquisa a forma mais fácil é extrapolar o conceito de PIG para CIUR, mesmo sabendo das limitações que esta classificação impõe, uma vez que se costuma usar uma medida isolada. Embora existam diversas formas de classificação para CIUR, neste estudo utilizamos a razão de crescimento fetal (birth weight ratio – BWR), que é a razão entre o peso ao nascer e a média de peso ao nascer para determinada idade gestacional, específica para o sexo, de determinada população. O ponto de corte para determinar que uma criança sofreu restrição de crescimento é um BWR menor do que 0,85 (29).

## **2.2. Associação CIUR com doenças na vida adulta**

Existem inúmeros estudos que descrevem os efeitos deletérios que a restrição de crescimento intrauterino pode trazer a longo prazo. Este evento adverso durante a vida fetal é um fator de risco para intolerância à glicose e diabetes tipo 2 (5, 11, 30, 31), doença cardíaca isquêmica (32-35), aumento da adiposidade central (11) e síndrome metabólica (36, 37). Crianças com CIUR têm maior risco de efeitos adversos neonatais como convulsões, obstrução por mecônio, paralisia cerebral, distúrbios metabólicos e hematológicos, termo-regulação alterada, entre outros, que podem levar a síndrome do desconforto respiratório, enterocolite necrotizante, retinopatia da prematuridade e hipoglicemia do período neonatal (20). A longo prazo sabe-se que existe um maior risco de deficiências neuropsicológicas e cognitivas, problemas renais e pulmonares (20).

A reprogramação pré-natal e o crescimento compensatório pós-natal podem levar a doenças metabólicas por diversos mecanismos. A hipótese do fenótipo poupador propõe que a relação entre o crescimento restrito e as doenças metabólicas seja efeito da nutrição intrauterina pobre, associado a alterações permanentes no metabolismo da insulina-glicose, com menor secreção de insulina e resistência insulínica (20). A obesidade é consequência de um desequilíbrio de energia positiva sustentada ao longo do tempo. Este desequilíbrio pode ocorrer por excesso de consumo, redução no gasto ou alteração na eficiência metabólica (38).

A teoria de origens desenvolvimentistas da saúde e da doença propõe que o feto se adapta a um ambiente adverso intrauterino, otimizando a utilização dos nutrientes com redistribuição do fluxo sanguíneo e mudanças hormonais fetais e placentárias que controlam o crescimento (39, 40). Há uma plasticidade fenotípica que permite que um genótipo desenvolva diferentes estados morfológicos ou fisiológicos em resposta a diferentes condições ambientais durante o desenvolvimento (24). Esses fenótipos são mais adaptados ao seu ambiente.

### **2.3. Preferências alimentares**

As preferências alimentares são moldadas por tendências biológicas e depois cultivadas e modificadas ao longo da vida (41). O início da vida é um período de muita sensibilidade no desenvolvimento das percepções sensoriais e preferências alimentares (42, 43).

O apetite é fator determinante para consumo calórico, mas o que ingerimos é também modulado por fatores hedônicos, preferências alimentares e comportamento social (17). Fatores hedônicos relacionados ao prazer e recompensa podem estimular a alimentação mesmo na ausência de fome e além das necessidades calóricas basais, especialmente em relação a alimentos doces e ricos em gorduras (17).

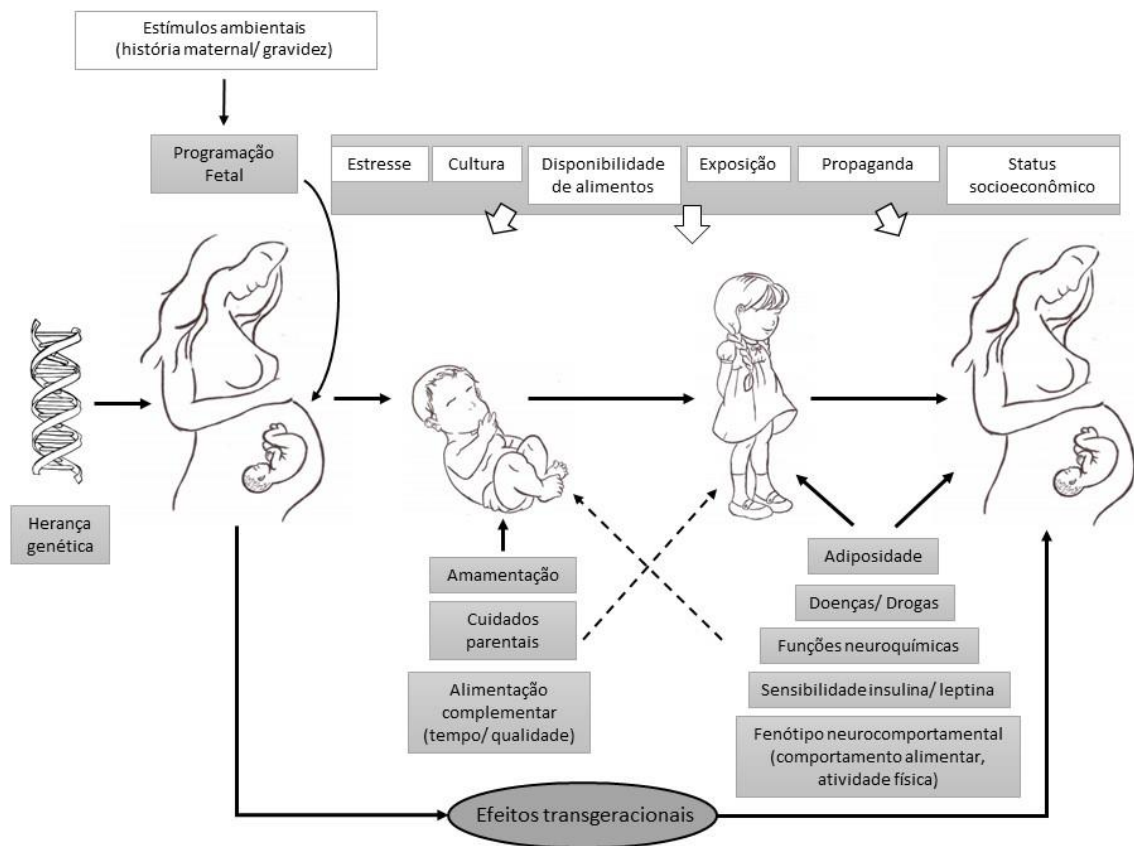
O sabor resulta da ativação do sistema gustatório, classificando os sabores em doce, amargo, azedo, salgado e umami. Em contrapartida, milhares de diferentes odores estimulam o sistema olfatório. A percepção do sabor resulta da integração do sabor com o aroma (41).

Na vida intrauterina o feto inala e engole quantidades significativas de líquido amniótico. O líquido amniótico contém nutrientes (glicose, aminoácidos) e transmite os sabores da dieta materna (10). A injeção de sabores doces no líquido amniótico estimula a deglutição do feto, enquanto que a injeção de sabores amargos inibe (44). O leite materno também expressa os sabores da dieta materna. Mães que consumiram suco de cenoura no terceiro trimestre de gestação e nos primeiros dois meses de lactação tiveram filhos que consumiram maiores quantidades e tiveram menos expressões faciais negativas quando expostos a cereal com este sabor quando da introdução de alimentos sólidos (10, 41). Após a infância existe uma

troca: as preferências baseadas em fatores hedônicos na infância são substituídas por fatores que levam em consideração aspectos sociais, econômicos e aqueles relacionados a saúde na vida adulta (41, 45).

A figura 1 resume os principais fatores que influenciam as preferências alimentares ao longo da vida. A herança genética afeta a sensibilidade aos sabores. Eventos e exposições intrauterinas programam preferências alimentares e influenciam a terceira geração pelos oócitos que já estão presentes na vida fetal (efeitos transgeracionais). Durante a infância, a prática da amamentação e sua duração, qualidade e momento da introdução da alimentação complementar, assim como a qualidade do cuidado parental, influenciam o comportamento alimentar da criança, com aprendizado e preferências sendo estabelecidos e tendo influência (embora menor, linha pontilhada) também durante a infância. Adiposidade, sensibilidade hormonal e funcionamento neuroquímico, exposição a doenças e drogas e temperamento/ comportamento também afetam as escolhas durante a infância. Estresse, cultura, disponibilidade de alimentos, exposição/ aprendizado, status socioeconômico e estímulos ambientais como a mídia e propagandas da indústria alimentícia também tem impacto sobre as escolhas alimentares ao longo da vida. A percepção de que todos esses fatores interagem é essencial para compreensão da diversidade de fenótipos observadas em diferentes estudos, embora alguns descrevam comportamentos específicos em indivíduos com CIUR, que variam conforme a idade testada e as ferramentas utilizadas (9).

Figura 1: Fatores que influenciam preferências alimentares ao longo da vida.



## 2.4. CIUR, preferências e comportamento alimentar

Adversidades na vida fetal podem induzir o indivíduo a preferir determinados alimentos ao longo da vida, o que pode aumentar ingestão de seu consumo e levar a doenças. Outros fatores envolvidos nas preferências alimentares no início da vida são alimentação excessiva ou precoce, dieta materna, manipulação neonatal, etc (17).

Estudos em animais demonstraram alteração nas preferências alimentares de acordo com diferentes cenários pré-natais. Vickers *et al* fizeram um estudo com ratos com restrição de 30% das calorias durante a gestação, resultando em prole com hiperfagia, hiperleptinemia, menor atividade motora voluntária e maiores estoques de gordura (16). Nakashima *et al* observaram que filhotes amamentados por fêmeas que tiveram uma dieta pobre em gorduras na gestação e lactação tinham uma maior preferência por dieta rica em gorduras quando comparados com os controles (13).

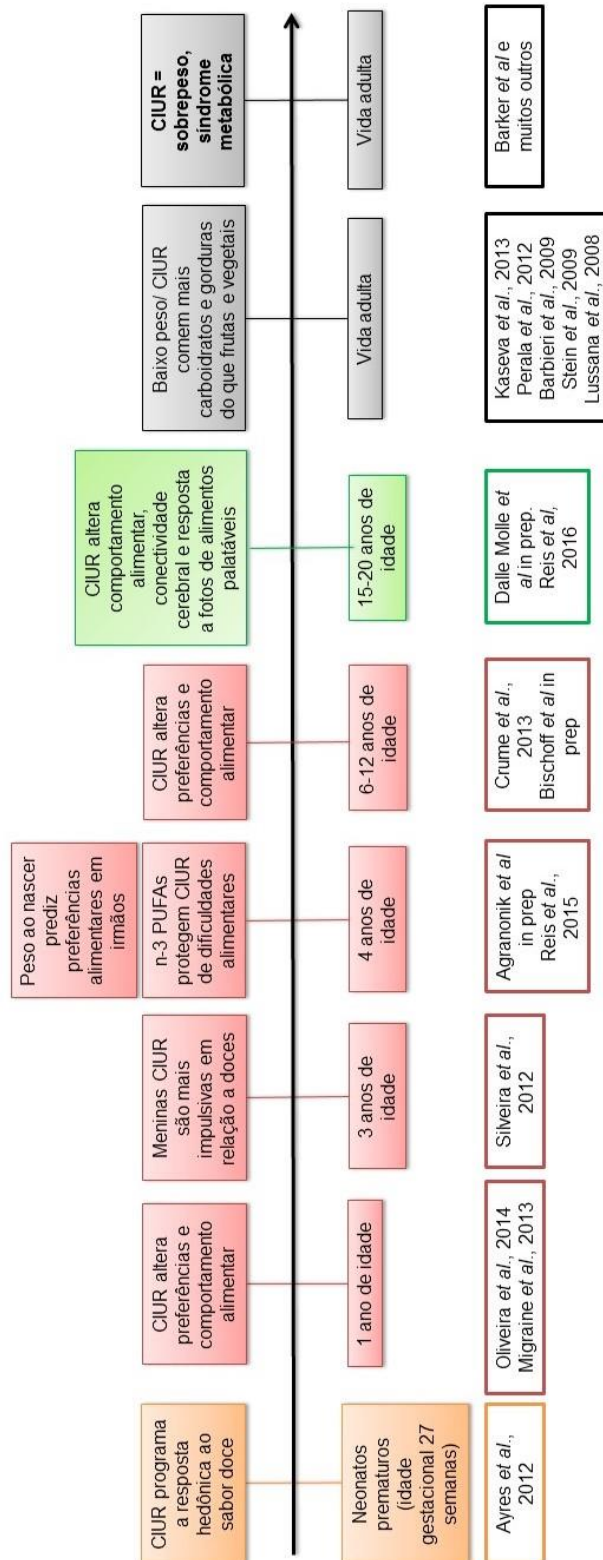


Desai *et al* e Vickers *et al* demonstraram que restrição dietética em ratas leva a CIUR dos filhotes, e estes filhotes tem níveis baixos de leptina, níveis elevados de grelina e se tornam hiperfágicos (16, 46). Outros estudos mostraram que experiências precoces na vida podem alterar ingestão consumo de doces na vida adulta (47, 48).

Diversos estudos em humanos têm mostrado que indivíduos com CIUR têm preferências alimentares específicas ao longo da vida (7, 38, 49). A figura 2 é uma linha do tempo que resume diferentes estudos comparando baixo peso ao nascer e peso normal com preferências e comportamento alimentar em diferentes idades.

Os primeiros estudos a demonstrarem evidências na programação fetal de preferências alimentares foram realizados em adultos. Barbieri *et al* demonstraram um maior consumo de carboidratos em mulheres jovens nascidas com CIUR grave. Além disso o grupo gravemente restrito tinha preferência de carboidrato sobre proteínas. A razão cintura/quadril foi maior nas mulheres com história de CIUR (7).

Figura 2: Linha do tempo de diferentes estudos comparando baixo peso ao nascer e peso normal com preferências e comportamento alimentar em diferentes idades



Estudos sobre exposição a fome durante a gestação também demonstraram aumento do índice de massa corporal na vida adulta. Stein et al conduziram um estudo comparando adultos cujas mães foram expostas à fome holandesa com seus irmãos (gestações sem exposição a fome) e controles de mães que não foram expostas a fome. Houve associação positiva entre exposição a fome com maior ingestão calórica, maior densidade de gorduras na dieta e menores níveis de atividade física (38). De forma semelhante, Lussana et al revelaram que aqueles expostos a fome no início da gestação tinham probabilidade duas vezes maior de consumir uma dieta rica em gorduras aos 58 anos de idade (50).

Perälä et al também demonstraram uma alteração nos hábitos alimentares relacionada com o tamanho ao nascer: aqueles com menor índice ponderal ao nascer (peso [kg]/ comprimento [m<sup>3</sup>]) apresentaram menor consumo de frutas, derivados de leite e maior consumo de gorduras em adultos de 56 a 70 anos de idade (51). Kaseva et al analisaram uma amostra de jovens adultos (19-27 anos) nascidos com muito baixo peso ( $\leq 1500$  g) e demonstraram consumo marcadamente reduzido de vegetais e frutas quando comparados com controles. No grupo nascido com muito baixo peso, 35,8% haviam tido CIUR e não houve diferenças entre consumo de micro e macronutrientes entre muito baixo peso com CIUR e sem CIUR (52).

Embora a relação entre CIUR/ baixo peso ao nascer e preferências alimentares em adultos esteja presente em diversos dos estudos supracitados, a direção de causalidade é incerta. Pode-se inferir que o CIUR leva a alterações metabólicas que secundariamente influenciam o comportamento alimentar ao longo do tempo. Na tentativa de esclarecer esta questão, diversos estudos foram realizados em crianças, antes que os prováveis distúrbios metabólicos se estabeleçam. Silveira et al investigaram comportamento impulsivo em relação ao doce em crianças de 3 anos de idade, sendo que meninas com peso normal ao nascer tinham uma habilidade significativamente maior do que os meninos de atrasar a resposta impulsiva. Esta relação não foi significativa nas crianças com CIUR, sugerindo que meninas com CIUR não possuem a mesma habilidade de retardar a resposta impulsiva em relação ao alimento. Além disso, o tempo médio de atraso da resposta impulsiva aos 36 meses foi inversamente relacionado com a quantidade de gordura consumida e índice de massa corporal aos 48 meses em meninas. Como este estudo foi conduzido em idade precoce, sugere-se que as alterações obesogênicas do comportamento alimentar do

indivíduo com CIUR provavelmente não devem ser secundárias a efeitos metabólicos (18).

Migraine *et al* avaliaram duas coortes francesas em relação ao comportamento alimentar aos 2 anos de idade. Dados foram coletados de crianças prematuras (<33 semanas de idade gestacional) e a termo aos 24 meses de idade (corrigida para os prematuros e civil para os nascidos a termo). Um escore z de peso ao nascer menor do que -1 foi associado com dificuldades alimentares independentemente da idade gestacional, de forma que CIUR parece ser um fator de risco determinante em dificuldades alimentares mesmo em crianças a termo (53). De forma similar, estudo de Oliveira *et al* demonstraram que crianças com baixo peso ao nascer eram mais propensas a desenvolver dificuldades alimentares dos 4 aos 6 meses de idade (54).

Indivíduos com CIUR têm uma maior resposta adrenal ao estresse, que combinada com a sua maior resistência à insulina pode contribuir para alterar as preferências alimentares especialmente em relação a alimentos palatáveis (17). Estes indivíduos também tem maior incidência de problemas de adição, déficit de atenção e hiperatividade, além de piores funções executivas, mostrando que alterações do lobo frontal estão presentes e portanto podem contribuir nas suas preferências alimentares (17).

O feto com CIUR está exposto a um ambiente de fome crônica fisiológica, com condições que dificultam seu crescimento. Sua biologia e metabolismo sofrem adaptações para garantir a sobrevivência em um ambiente de adversidades. A mensagem transmitida pelo ambiente durante a gestação é de falta de recursos nutricionais, o que não se confirma após o nascimento (contraste da resposta adaptativa preditiva) (55). Portanto os circuitos programados na vida fetal para um ambiente pobre em alimentos acabam sendo deletérios em um ambiente pós-natal com consumo excessivo de alimentos palatáveis e altamente calóricos (6).

## **2.5. Fundamentos neurobiológicos**

O controle hipotalâmico, homeostático, tem como principais atuantes os hormônios insulina, leptina e grelina. No núcleo arqueado do hipotálamo, uma das populações neuronais expressa pro-opio-melanocortina (POMC) e peptídeo relacionado a cocaína

e anfetamina (CART) que quando ativados induzem maior gasto energético e menor apetite. Os neurônios POMC são estimulados pela leptina e insulina, e inibidos pela grelina. Outra subpopulação de neurônios do núcleo arqueado hipotalâmico expressa mRNA para neuropeptídeo Y (NPY) e proteína relacionada a agouti (AGRP) e tem resposta orexigênica, induzindo menor gasto energético. Os neurônios NPY são estimulados pela grelina e inibidos pela leptina e insulina. O fenótipo de obesidade tem menor resposta a saciedade induzida pela leptina, além de alterações na sinalização da leptina aos AGRP. Também tem maior resposta a fatores estimuladores de apetite como grelina. Nos indivíduos CIUR se propõem que alterações nos neurônios POMC possam ser um fator central na programação alimentar (6).

Seria esperado que níveis elevados de leptina reduzissem o apetite em ratos, mas se propôs que a restrição calórica pré-natal pode criar um estado de resistência a leptina (38, 56). Diversos estudos demonstraram baixos níveis de leptina circulantes em recém-nascidos com CIUR, seja por pouca gordura corpórea e/ou baixa produção placentária (57, 58). Estes níveis aumentam nos lactentes, crianças e adultos quando comparados com os de peso normal ao nascer, sugerindo uma resistência adaptativa da leptina para facilitar o crescimento compensatório ou uma disfunção adipocitária associada com o CIUR (59). Alterações de insulina e leptina podem modificar a resposta de recompensa ao alimento, induzindo maior consumo de alimentos palatáveis. Essas alterações podem fazer com que os indivíduos estejam mais vulneráveis a vícios alimentares (17).

A hipótese do fenótipo poupador proposta por Hales e Barker propõe que o baixo peso ao nascer e a associação com resistência insulínica é uma forma adaptativa caso os suprimentos de energia se mantenham baixos. Imagina-se que este fenótipo seja desencadeado por sinais na gestação de que o ambiente é pobre em nutrientes. Se esta previsão se mostra errada e o alimento é abundante, o fenótipo se torna um fator de risco para doenças como diabetes e doenças cardiovasculares. Padrões obesogênicos de alimentação são programados por adversidades na vida fetal e baixo peso ao nascer (1, 18).

## 2.6. Efeitos do crescimento compensatório e adiposidade de rebote:

Crianças com rápido crescimento compensatório têm maior mortalidade por doenças coronárias, além de uma distribuição de gordura mais centralizada, mesmo sem ter sobrepeso (20, 60). Um rápido ganho de massa gordurosa na infância é fator de risco para obesidade, hipertensão e intolerância à glicose (6, 61).

A evolução do tecido adiposo tem diversas fases. No primeiro ano de vida a adiposidade aumenta rapidamente devido ao tamanho dos adipócitos. O rebote de adiposidade inicia por volta dos 6 anos, com aumento do tamanho e número de adipócitos (61). Rolland-Cachera *et al* observaram uma relação entre a idade do rebote e adiposidade futura: quanto mais precoce o rebote, maior a o nível de adiposidade observada aos 16 anos. Crianças obesas com 1 ano de idade e com rebote precoce permaneceram com mais gordura, enquanto as com rebote atrasado tiveram uma tendência em direção ao percentil 50. O mesmo padrão foi observado em crianças de peso normal e crianças magras (61). Freedman *et al* observaram efeitos semelhantes, mostrando que crianças em que o índice de massa corpórea (IMC) mínimo ocorreu antes dos 5 anos tiveram um IMC maior na vida adulta quando comparados a indivíduos que tiveram IMC mínimo após os 7 anos de idade (62).

O crescimento compensatório frequentemente se sobrepõe ao rebote de adiposidade, sendo que ambos os processos são causados por hiperinsulinemia, que leva a uma taxa mais elevada na recuperação de gordura em vez de recuperação de massa magra nas crianças restritas (19). Este é o período em que as crianças com CIUR começam a mudar seu padrão metabólico em direção ao fenótipo de maior adiposidade central.

### 3. OBJETIVOS

**Objetivo geral:** Investigar a relação entre o peso ao nascer e variáveis relacionadas ao comportamento alimentar em escolares de 6 a 12 anos.

**Objetivos específicos:**

- a) análise do consumo alimentar em relação ao peso ao nascer ajustado para a idade gestacional;
- b) análise do comportamento alimentar em relação ao peso ao nascer ajustado para a idade gestacional;
- c) avaliar as regras parentais;
- d) fortalecimento da colaboração entre os dois grupos de pesquisa.

#### 4. METODOLOGIA

O banco de dados utilizado neste trabalho foi gerado após uma avaliação transversal de crianças pelo programa Canada-India fundado pelo Instituto de Desenvolvimento Humano e Saúde Jovem e Infantil do *Canadian Institute of Health Research* e pelo ICMR (*India Council of Medical Research*). Recrutamos de forma aleatória 616 famílias procedentes de 9 comunidades na área metropolitana de Montreal, Canadá, para participar de um questionário telefônico com duração de 50 minutos com o respectivo cuidador das crianças. O questionário envolvia informações demográficas, medidas antropométricas da criança (altura e peso informados pelo cuidador) e atividades físicas. Esta entrevista telefônica foi aprofundada numa subamostra de 254 crianças, cujos cuidadores foram submetidos a um questionário online de frequência alimentar, regras parentais e padrões de alimentação da criança. Todos os questionários foram preenchidos pelo adulto que melhor conhecesse os hábitos alimentares da criança.

O Questionário de Frequência Alimentar foi usado para acessar os padrões alimentares das crianças (63). Os participantes tinham que responder as questões baseados no consumo alimentar da criança no último mês, usando uma lista de 136 itens. Estes itens estavam divididos em 8 categorias: laticínios, vegetais, frutas, carnes, bebidas, cereais e grãos, outros alimentos e suplementos. Para cada item os participantes tinham que indicar a frequência de consumo entre “nunca” até “quatro ou mais vezes por dia”. As porções foram estimadas com auxílio de fotos digitais representando louça e utensílios baseado no atlas SU VI MAX (64). Para o cálculo da ingestão diária de nutrientes a pesquisa integrou a frequência reportada pelos cuidadores, com a porção, baseada no Nutrition Data System for Research (65) e no Canadian Nutrient File (66). Foi realizado cálculo da quantidade de calorias, consumo total (em gramas) de lipídios (gorduras), proteínas e carboidratos (açúcar), e porções de frutas e vegetais para cada participante.

O *birth weight ratio* (BWR) é a razão entre o peso ao nascer e a média de peso ao nascer, específica para sexo e idade gestacional de uma população local. As crianças são classificadas com CIUR se seu BWR é menor que 0,85 (29, 67), porém em algumas análises este escore foi utilizado de forma contínua neste estudo.



O Questionário de Regras Alimentares (68) foi utilizado para análise de regras tipo controle, encorajamento e restrição relacionadas a alimentação. Os pais tinham que responder o quão frequentemente eles utilizavam determinadas regras alimentares com a criança, numa escala de 1 (nunca) a 5 (muito frequentemente). A escala de controle incluía 6 itens sobre regras em que a comida é usada como reforço ou punição em relação a algum comportamento. A escala de restrição incluía 12 itens sobre a frequência com que alguns alimentos eram restritos para a criança. A escala de encorajamento incluía 10 itens sobre a promoção do consumo de alimentos. As regras restritivas incluem, como exemplo, “Você não pode comer guloseimas”; as de encorajamento “Se você coloca no seu prato você tem que comer”; e as de controle “Se você se comportar, pode ganhar sua sobremesa favorita”.

O projeto recebeu aprovação ética em Montreal. Todos os dados foram coletados e os bancos de dados não identificados foram disponibilizados ao nosso grupo pela colaboração internacional com a professora Laurette Dube – coordenadora do projeto descrito acima. A professora Laurette Dube é fundadora e diretora científica do *Centre for Convergence of Health and Economics* da *School of Management* da Universidade McGill, de Montreal, Canada, e tem um longo histórico de colaboração com nosso grupo. O projeto recebeu aprovação ética no Brasil (Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas, Projeto 14-0387) para realização das análises estatísticas do banco de dados fornecido pela professora Laurette Dube através de colaboração internacional.

Os grupos de peso ao nascer foram comparados em relação a características basais através do teste exato de Fisher (variáveis categóricas) ou teste t de Student para amostras independentes (variáveis quantitativas). ANCOVA (análise de covariância) foi utilizada para a análise dos escores Z da avaliação antropométrica (peso, altura e IMC), ajustada para fatores de confusão (ex.: dados socioeconômicos). ANOVA de duas vias (usando sexo e peso ao nascer como variáveis) ajustada para idade, z-escore de IMC, idade gestacional e renda foram usadas para avaliar os domínios de regras alimentares. Os fatores de confusão foram definidos como sendo aquelas variáveis que apresentam  $p < 0,05$  na análise bivariada. Para todas as análises, foi considerado um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ). Os dados foram analisados usando SPSS versão 22.0 (SPSS Inc., IBM Company, Chicago, USA).

## 5. RESULTADOS

A amostra se constituiu de 130 meninos (sendo 25 considerados com CIUR) e 124 meninas (13 com CIUR) ( $p=0.06$ ) e não foram encontradas diferenças entre os grupos ou sexos em relação a idade, renda familiar, idade gestacional ou índice de massa corporal atual (Tabela 1).

Tabela 1: Características basais dos grupos. (NS: não significativo)

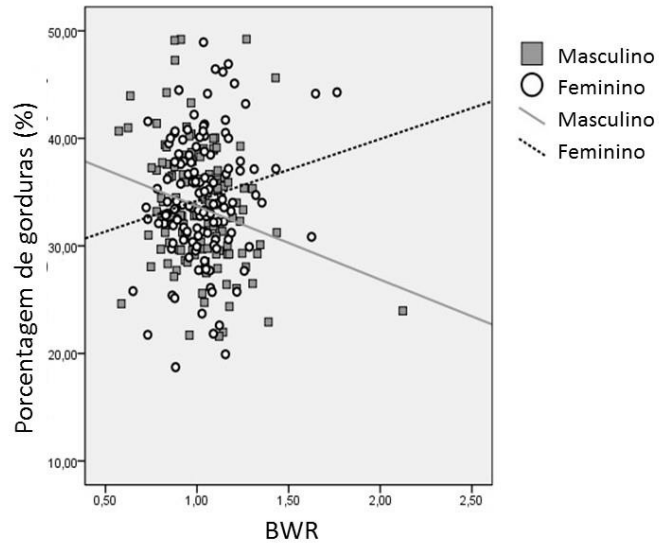
	Masculino (n=130)		Feminino (n=124)		p
	CIUR n=25	Não CIUR n=105	CIUR n=13	Não CIUR n=111	
Renda (%)					0,054
< CN\$65,000.00 / ano	5	35	4	40	NS
> CN\$65,000.00 / ano	19	63	9	69	
Idade em anos (DP)	9,3 (1,8)	9,02 (1,55)	8,8 (1,8)	8,7 (1,7)	NS
Idade gestacional em semanas (DP)	39,1 (1,9)	38,8 (2,41)	38,4 (3,3)	39,3 (1,8)	NS
Índice de massa corporal em Escore Z (DP)	0,5 (1,3)	0,86 (1,65)	-0,1 (1,8)	0,5 (1,7)	NS

Um modelo de regressão linear generalizada ajustado para as variáveis confundidoras mostrou uma interação entre sexo e BWR contínuo sobre a percentagem de calorias derivadas de gordura no consumo habitual [Wald=4,949; df=1; p=0.026]. Os meninos tiveram maior consumo deste macronutriente conforme o BWR decresce [B=-4,988, IC -10,276; 0,299]. Não houve correlação com as meninas [B=3,695; IC -2,166; 9,555] (Tabela 2, Figura 3). Não houve efeitos de peso ao nascer [Wald=0,015; df=1; p=0,904], sexo [Wald=0,020; df=1; p=0,887] ou interações [Wald=1.264; df=1; p=0.261] para percentagem de calorias derivadas de proteínas. Similarmente, não houve efeitos de peso ao nascer [Wald=1.369; df=1; p=0.242], sexo [Wald=1.371; df=1; p=0.242] ou interações [Wald=1.030; df=1; p=0.310] para percentagem de calorias derivadas de carboidratos.

Tabela 2: Interação entre sexo e peso ao nascer em relação a porcentagem de calorias derivadas dos diferentes macronutrientes.

Desfecho	Sexo	BWR	Idade	Idade Gestacional	IMC (percentil)	Renda	Interação BWR X Sexo
% calorias de proteínas	B	-1,032	-0,032	0,058	0,006	-0,056	
	(CI)	(-4,123 a 2,059)	(-0,197 a 0,262)	(-0,119 a 0,236)	(-0,006 a 0,017)	(-0,820 a 0,709)	
	p	0,513	0,782	0,521	0,330	0,548	0,260
% calorias de carboidratos	B	-0,555	-0,488	-0,096	-0,008	0,047	
	(CI)	(-7,131 a 8,240)	(-1,060 a 0,083)	(-0,538 a 0,345)	(-0,035 a 0,020)	(-0,783 a 0,831)	
	p	0,888	0,094	0,669	0,593	0,907	0,310
% calorias de gorduras	B	3,554	0,310	0,148	0,010	-0,154	
	(CI)	(-2,290 a 9,398)	(-0,124 a 0,745)	(-0,188 a 0,484)	(-0,011 a 0,031)	(-0,751 a 0,443)	
	p	0,233	0,162	0,387	0,371	0,613	<b>0,026</b>

Figura 3: Interação BWR X Porcentagem de gorduras



A Tabela 3 mostra as médias do total de calorias e do consumo de diferentes macronutrientes entre os com CIUR e sem CIUR masculinos e femininos, sem diferenças entre os grupos ou interações usando BWR de forma categórica.

Não houve efeitos de sexo, peso ao nascer ou interação para regras alimentares de controle, encorajamento e restrição (Tabela 4, Figura 4).

Tabela 3: Total de calorias e diferentes macronutrientes

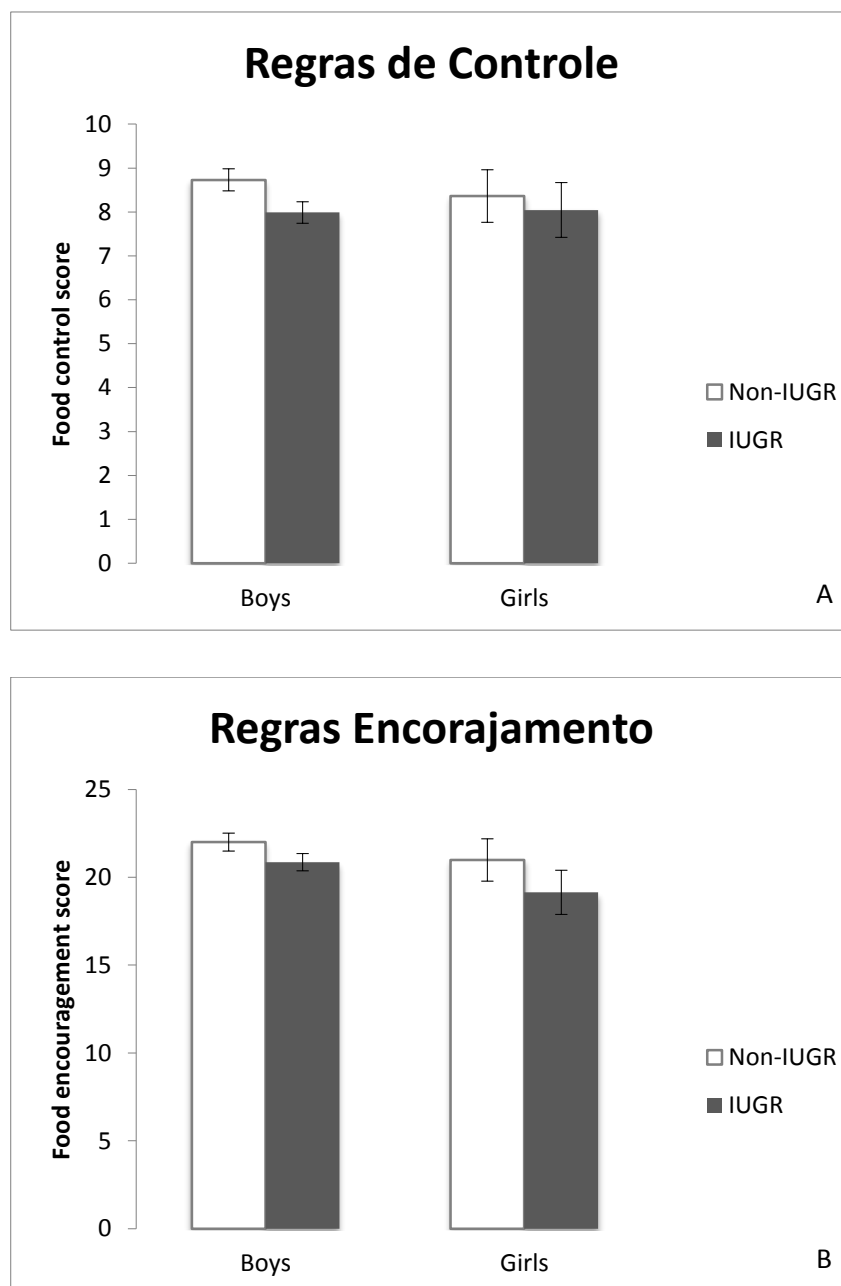
Macronutriente	Com CIUR		Sem CIUR	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
Energia total (kcal)	2442,17±111,9	2265,38±72,52	2674,63±262,71	1710,0±213,95
Carboidratos (gramas)	311,83±15,14	279,38±9,78	322,15±34,65	210,30±28,22
% calorias derivadas de carboidratos	50,91±0,93	49,32±0,67	47,82±1,56	49,12±2,11
Proteínas (gramas)	106,47±4,80	97,9±3,06	113,38±10,17	72,31±8,81
% calorias derivadas de proteínas	17,62±0,29	17,58±0,26	17,24±0,31	17,55±1,12
Gorduras (gramas)	90,50±4,59	87,62±3,27	105,9±12,12	64,33±8,75
% calorias derivadas de gorduras	33,21±0,55	34,54±0,56	35,28±1,1	33,10±1,42

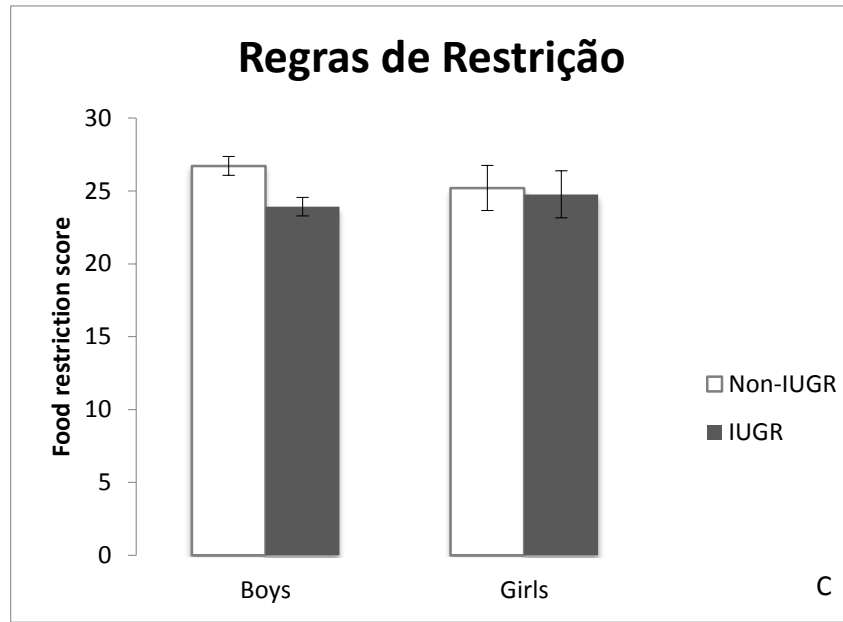
CIUR: crescimento intrauterino restrito

Tabela 4: Regras alimentares parentais nos com CIUR e sem CIUR

	Sexo	p	Peso ao nascer	p	Interação	p
Controle	F(1, 296)=0,110	0,741	F(1, 296)=1,293	0,257	F(1, 296)=0,202	0,654
Encorajamento	F(1, 298)=2,105	0,148	F(1, 298)=2,525	0,113	F(1, 298)=0,135	0,714
Restrição	F(1, 298)=0,078	0,781	F(1, 298)=1,801	0,181	F(1, 298)=0,955	0,329

Figura 4: Regras alimentares parentais nos com CIUR e sem CIUR.







## 6. DISCUSSÃO

Neste trabalho encontramos correlação positiva entre CIUR e consumo de gorduras dos 6 aos 12 anos em meninos e a preferência por gorduras não se relacionou a diferentes regras alimentares parentais.

Achados semelhantes foram relatados por Crume *et al*, com porcentagem de gorduras significativamente maiores em crianças com CIUR de 10 anos de idade (11). Demais achados sobre preferências alimentares específicas em crianças com CIUR variam conforme os grupos etários. Ayres *et al* mostraram em bebês prematuros na primeira semana de vida que CIUR era altamente e inversamente relacionado com a frequência de reações afetivas positivas ao sabor doce (8).

Rotstein *et al* conduziram estudo semelhante para avaliar padrões de reconhecimento de odor e sabor de crianças PIG comparadas com crianças de adequado peso para idade gestacional. A conclusão dos autores foi de que não houve diferenças nas reações faciais ao estímulo no período pós-natal imediato de crianças PIG. Entretanto, se a razão sacarose/ água em cada grupo fosse realizada, a resposta hedônica a sacarose seria quase duas vezes maior nos adequados para idade gestacional quando comparados aos PIG, sugerindo que crianças PIG são menos propensas a reconhecer a sensação prazerosa associada ao açúcar (69, 70).

Evidências em outras faixas etárias demonstram maior consumo de carboidratos por mulheres jovens com CIUR (7), maior consumo de gorduras em adultos (38, 49) além de menor consumo de frutas, fibras e vegetais na idade adulta (51, 52). Apesar das aparentes discrepâncias entre preferências alimentares nos diferentes grupos etários, parece que todos os estudos convergem para um maior consumo de alimentos palatáveis (6). Desequilíbrios nutricionais pequenos e persistentes podem explicar o aumento do risco que os indivíduos CIUR tem de desenvolver síndrome metabólica e doenças associadas.

Outra aparente inconsistência entre os estudos que avaliam preferências alimentares de acordo com o peso ao nascer se refere ao efeito do sexo. Em geral, indivíduos com CIUR do sexo feminino parecem ser mais vulneráveis aos efeitos de programação pré-natal de preferências alimentares, com maior consumo de carboidratos, impulsividade por doces e padrão de alimentação emocional quando comparados com controles nascidos de peso normal (7, 18, 71). Entretanto, outros

estudos não encontraram efeito de sexo (49). Meninos e meninas diferem em níveis neurológicos e biológico, especialmente em relação ao tempo (momento de rebote de adiposidade, tempo de puberdade, padrões de crescimento, etc.) (72), o que pode influenciar o apetite e as preferências alimentares (73, 74). A programação pré-natal parece modificar os padrões alimentares tanto de meninos quanto meninas quando comparados com controles, mas o momento e a natureza das diferenças varia conforme o sexo (19), flutuando de acordo com o rebote de adiposidade e a distribuição corporal de gordura durante o desenvolvimento (74). De fato, neste estudo, o efeito da programação fetal de preferências alimentares foi aparente apenas em meninos, possivelmente devido a faixa etária específica pesquisada nesta população.

O rebote de adiposidade se refere ao período em que o índice de massa corporal começa a aumentar após o nadir e habitualmente ocorre entre 5 e 7 anos de idade (75-78). Um rebote de adiposidade precoce se correlaciona com uma variedade de desfechos como aumento de peso durante a infância (79), risco metabólico (80, 81), adiposidade na adolescência (76), diabetes tipo 2 (82), sobrepeso e obesidade (61, 75, 77). Especificamente, diabetes tipo 2 está associada com tamanho pequeno ao nascer seguido de rebote de adiposidade precoce (82). A maioria dos estudos não correlaciona idade do rebote de adiposidade com tamanho ao nascimento, mas já foi demonstrada que um perímetro cefálico pequeno ao nascimento (marcador de CIUR) também se relaciona com rebote de adiposidade precoce (78). Indivíduos com rebote de adiposidade precoce tem maiores níveis de leptina aos 10 anos de idade e meninas também tem aumento dos níveis de adiponectina (83). Embora o estado puberal não tenha sido relatado no presente estudo, é notável que uma parcela significativa da população estudada já deve ter entrado na puberdade e este pode ser um confundidor, assim como pode explicar as diferenças relatadas entre os sexos uma vez que as meninas tendem a iniciar a puberdade numa idade mais precoce que os meninos. Um rebote de adiposidade precoce leva a maior índice de massa corporal que também pode resultar em um início de puberdade mais precoce (81), o que também altera a composição corporal, apetite e marcadores metabólicos.

Regras alimentares parentais podem promover padrões obesogênicos de alimentação. Restrição alimentar (por exemplo: "Você não pode comer salgadinhos") está associada com sobrepeso (84, 85) e excesso alimentar, especialmente em filhos do sexo feminino (86-88). Práticas de restrição alimentar aumentam a atenção em

direção aos alimentos restritos, promovendo um excesso de consumo quando os mesmos estão disponíveis (87) e aumentando a tendência de comer lanches na ausência de fome (86). A prática de encorajamento, seja para promoção da alimentação saudável ou para aumentar o consumo em geral, também é contraprodutiva uma vez que reduz a capacidade de a criança regular a quantidade de alimento consumido (84). Outra prática comumente usada se relaciona com recompensas e subornos que também tem impacto negativo (84, 85). *Oliveira et al* demonstraram que crianças PIG eram mais propensas a dificuldades alimentares dos 4 aos 6 meses (54). De fato, famílias criando crianças nascidas pequenas podem ter regras mais flexíveis de forma a promover o crescimento, culminando com maior preferência/ consumo de alimentos palatáveis por crianças com CIUR. Um estudo demonstrou que a maioria dos pais de crianças nascidas com muito baixo peso estavam preocupados com a qualidade alimentar dos filhos, e mais da metade das famílias usava recompensas para coagir a criança a comer (89). O presente estudo, no entanto, não encontrou diferenças nas regras alimentares parentais em crianças com CIUR versus sem CIUR, de forma que essas variáveis não parecem influenciar o maior consumo de gorduras observado nos meninos CIUR. Diferenças entre os estudos relatados podem ser atribuídas ao fato de que o presente estudo focou em crianças CIUR, enquanto o estudo de Cerro *et al* incluiu pacientes nascidos com muito baixo peso (maioria prematuros).

O estudo apresenta algumas limitações. O uso de um questionário online para avaliar o consumo de macronutrientes pode ser questionado (63). Entretanto, é importante lembrar que diferentes ferramentas medem o consumo alimentar de diferentes formas (evento único como em um buffet, consumo habitual em um questionário de frequência alimentares, registro de três dias), e apesar de sua relativa validade, todos apresentam limitações específicas e não necessariamente se correlacionam um com o outro. Outras limitações incluem o delineamento de forma transversal que não avalia adequadamente o comportamento alimentar ao longo do tempo, falta de controle do estado puberal, pequena proporção de CIUR na amostra e problemas associados com pesquisa realizada por telefone ou internet (como por exemplo, falta de avaliação da composição corporal).

## **7. CONCLUSÃO**

Com este estudo, confirmamos outros achados mostrando que CIUR está associado com preferências alimentares específicas ao longo da vida e que regras alimentares parentais não parecem ter influência neste comportamento. É provável que fatores biológicos como programação fetal de rotas homeostáticas e/ou hedônicas possam estar envolvidos. A conscientização sobre a vulnerabilidade deste grupo específico em relação a preferências alimentares desde a infância assim como sobre o risco de desenvolver obesidade e morbidades relacionadas é essencial na prática clínica para o seguimento e a promoção de hábitos saudáveis durante a infância.

## REFERÊNCIAS

1. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;35(7):595-601.
2. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, van Montfrans GA, Osmond C, Barker DJ, et al. Blood pressure in adults after prenatal exposure to famine. *J Hypertens*. 1999;17(3):325-30.
3. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Jaddoe VW, Osmond C, Barker DJ. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. *Diabetologia*. 2002;45(3):342-8.
4. Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med*. 2005;353(17):1802-9.
5. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*. 1991;303(6809):1019-22.
6. Portella AK, Silveira PP. Neurobehavioral determinants of nutritional security in fetal growth-restricted individuals. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1331:15-33.
7. 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(2):215-20.
8. 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;2012:657379.
9. Dalle Molle R, Bischoff AR, Portella AK, Silveira PP. The fetal programming of food preferences: current clinical and experimental evidence. *Journal of developmental origins of health and disease*. 2015:1-9.

10. Mennella JA, Jagnow CP, Beauchamp GK. Prenatal and postnatal flavor learning by human infants. *Pediatrics*. 2001;107(6):E88.
11. 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*. 2014;22(2):608-15.
12. Bellinger L, Langley-Evans SC. Fetal programming of appetite by exposure to a maternal low-protein diet in the rat. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109(4):413-20.
13. Nakashima Y, Tsukita Y, Yokoyama M. Preferential fat intake of pups nursed by dams fed low fat diet during pregnancy and lactation is higher than that of pups nursed by dams fed control diet and high fat diet. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2008;54(3):215-22.
14. Alves MB, Dalle Molle R, Desai M, Ross MG, Silveira PP. Increased palatable food intake and response to food cues in intrauterine growth-restricted rats are related to tyrosine hydroxylase content in the orbitofrontal cortex and nucleus accumbens. *Behav Brain Res*. 2015;287:73-81.
15. Dalle Molle R, Laureano DP, Alves MB, Reis TM, Desai M, Ross MG, et al. Intrauterine growth restriction increases the preference for palatable foods and affects sensitivity to food rewards in male and female adult rats. *Brain Res*. 2015;1618:41-9.
16. 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(1):E83-7.
17. 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 developmental origins of health and disease*. 2012;3(3):140-52.

18. Silveira PP, Agranonik M, Faras H, Portella AK, Meaney MJ, Levitan RD, et al. Preliminary evidence for an impulsivity-based thrifty eating phenotype. *Pediatr Res*. 2012;71(3):293-8.
19. Dulloo AG, Jacquet J, Seydoux J, Montani JP. The thrifty 'catch-up fat' phenotype: its impact on insulin sensitivity during growth trajectories to obesity and metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30 Suppl 4:S23-35.
20. Salam RA, Das JK, Bhutta ZA. Impact of intrauterine growth restriction on long-term health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(3):249-54.
21. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, et al. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med*. 2008;36(4):277-81.
22. Bamberg C, Kalache KD. Prenatal diagnosis of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004;9(5):387-94.
23. McCance RA. Food, growth, and time. *Lancet*. 1962;2(7258):671-6.
24. Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002;31(6):1235-9.
25. Harding JE. The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. *Int J Epidemiol*. 2001;30(1):15-23.
26. Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal growth restriction. *Semin Perinatol*. 2008;32(4):274-80.
27. Roberts DJ, Post MD. The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *J Clin Pathol*. 2008;61(12):1254-60.
28. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2013;382(9890):427-51.

29. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics*. 2001;108(2):E35.
30. 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. *BMJ*. 1996;312(7028):406-10.
31. Phipps K, Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Clark PM. Fetal growth and impaired glucose tolerance in men and women. *Diabetologia*. 1993;36(3):225-8.
32. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2(8663):577-80.
33. Forsén T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Teramo K, Osmond C, Barker DJ. Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: follow up study. *BMJ*. 1997;315(7112):837-40.
34. Leon DA, Lithell HO, Vâgerö D, Koupilová I, Mohsen R, Berglund L, et al. 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. *BMJ*. 1998;317(7153):241-5.
35. Stein CE, Fall CH, Kumaran K, Osmond C, Cox V, Barker DJ. Fetal growth and coronary heart disease in south India. *Lancet*. 1996;348(9037):1269-73.
36. 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(1):62-7.
37. 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(6):624-31.



38. 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(8):1555-61.
39. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(3):222-5.
40. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(6):494-504.
41. Ventura AK, Worobey J. Early influences on the development of food preferences. *Curr Biol.* 2013;23(9):R401-8.
42. Knudsen EI. Sensitive periods in the development of the brain and behavior. *J Cogn Neurosci.* 2004;16(8):1412-25.
43. Johnson MH. Sensitive periods in functional brain development: problems and prospects. *Dev Psychobiol.* 2005;46(3):287-92.
44. Mennella JA, Beauchamp GK. Early flavor experiences: research update. *Nutr Rev.* 1998;56(7):205-11.
45. Nordin S, Brämerson A, Bringlöv E, Kobal G, Hummel T, Bende M. Substance and tongue-region specific loss in basic taste-quality identification in elderly adults. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264(3):285-9.
46. 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(1):R91-6.
47. Silveira PP, Portella AK, Clemente Z, Bassani E, Tabajara AS, Gamaro GD, et al. Neonatal handling alters feeding behavior of adult rats. *Physiol Behav.* 2004;80(5):739-45.

48. Silveira PP, da Silva Benetti C, Ayres C, Pederiva FQ, Portella AK, Lucion AB, et al. Satiety assessment in neonatally handled rats. *Behav Brain Res.* 2006;173(2):205-10.
49. 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(6):1648-52.
50. 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(6):1648-52.
51. Perälä MM, Männistö S, Kaartinen NE, Kajantie E, Osmond C, Barker DJ, et al. Body size at birth is associated with food and nutrient intake in adulthood. *PLoS One.* 2012;7(9):e46139.
52. Kaseva N, Wehkalampi K, Hemiö K, Hovi P, Järvenpää AL, Andersson S, et al. Diet and nutrient intake in young adults born preterm at very low birth weight. *J Pediatr.* 2013;163(1):43-8.
53. Migraine A, Nicklaus S, Patricia Parnet P, Lange C, Monnery-Patris S, Des Robert C, et al. Effect of preterm birth and birth weight on eating behavior at 2 y of age. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2013;97:1270-7.
54. Oliveira A, de Lauzon-Guillain B, Jones L, Emmett P, Moreira P, Ramos E, et al. Birth weight and eating behaviors of young children. *J Pediatr.* 2015;166(1):59-65.
55. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science.* 2004;305(5691):1733-6.
56. Vickers MH, Breier BH, McCarthy D, Gluckman PD. Sedentary behavior during postnatal life is determined by the prenatal environment and exacerbated by postnatal hypercaloric nutrition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;285(1):R271-3.

57. Valūniene M, Verkauskiene R, Boguszewski M, Dahlgren J, Lasiene D, Lasas L, et al. Leptin levels at birth and in early postnatal life in small- and appropriate-for-gestational-age infants. *Medicina (Kaunas)*. 2007;43(10):784-91.
58. Koklu E, Ozturk MA, Kurtoglu S, Akcakus M, Yikilmaz A, Gunes T. Aortic intima-media thickness, serum IGF-I, IGFBP-3, and leptin levels in intrauterine growth-restricted newborns of healthy mothers. *Pediatr Res*. 2007;62(6):704-9.
59. McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev*. 2005;85(2):571-633.
60. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Suárez L, Marcos MV, Díaz M, de Zegher F. Visceral adiposity without overweight in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2079-83.
61. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Maillot M, Bellisle F. Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30 Suppl 4:S11-7.
62. Freedman DS, Kettel Khan L, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. BMI rebound, childhood height and obesity among adults: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(4):543-9.
63. Labonté M, Cyr A, Baril-Gravel L, Royer MM, Lamarche B. Validity and reproducibility of a web-based, self-administered food frequency questionnaire. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(2):166-73.
64. Le Moullec N, Deheeger M, Preziosi P, Monteiro P, Valeix P, Rolland-Cachera M-F, et al. Validation du manuel-photos utilisé pour l'enquête alimentaire de l'étude SU.VI.MAX. *Cahiers de nutrition et de diététique*. 1996;31(3):158-64.
65. Schakel SF, Sievert YA, Buzzard IM. Sources of data for developing and maintaining a nutrient database. *J Am Diet Assoc*. 1988;88(10):1268-71.

66. Canada H. Canadian Nutrient File Available from: [www.healthcanada.gc.ca/cnf](http://www.healthcanada.gc.ca/cnf).
67. Kramer MS, Platt R, Yang H, McNamara H, Usher RH. Are all growth-restricted newborns created equal(ly)? *Pediatrics*. 1999;103(3):599-602.
68. Puhl RM, Schwartz MB. If you are good you can have a cookie: How memories of childhood food rules link to adult eating behaviors. *Eat Behav*. 2003;4(3):283-93.
69. Laureano DP, Molle RD, Portella AK, Silveira PP. Facial Expressions in Small for Gestational Age Newborns. *J Child Neurol*. 2015.
70. Rotstein M, Stolar O, Uliel S, Mandel D, Mani A, Dollberg S, et al. Facial Expression in Response to Smell and Taste Stimuli in Small and Appropriate for Gestational Age Newborns. *J Child Neurol*. 2015;30(11):1466-71.
71. Escobar RS, O'Donnell KA, Colalillo S, Pawlby S, Steiner M, Meaney MJ, et al. Better quality of mother-child interaction at 4 years of age decreases emotional overeating in IUGR girls. *Appetite*. 2014;81:337-42.
72. Eisenmann JC, Heelan KA, Welk GJ. Assessing body composition among 3- to 8-year-old children: anthropometry, BIA, and DXA. *Obes Res*. 2004;12(10):1633-40.
73. de Beer M, Vrijkotte TG, Fall CH, van Eijsden M, Osmond C, Gemke RJ. Associations of infant feeding and timing of linear growth and relative weight gain during early life with childhood body composition. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(4):586-92.
74. Koyama S, Sairenchi T, Shimura N, Arisaka O. Association between timing of adiposity rebound and body weight gain during infancy. *J Pediatr*. 2015;166(2):309-12.
75. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempé M, Guilloud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr*. 1984;39(1):129-35.
76. Hughes AR, Sherriff A, Ness AR, Reilly JJ. Timing of adiposity rebound and adiposity in adolescence. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1354-61.

77. Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA, Seidel KD, Dietz WH. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics*. 1998;101(3):E5.
78. Eriksson JG, Kajantie E, Lampl M, Osmond C, Barker DJ. Small head circumference at birth and early age at adiposity rebound. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014;210(1):154-60.
79. Koyama S, Sairenchi T, Shimura N, Arisaka O. Association between Timing of Adiposity Rebound and Body Weight Gain during Infancy. *The Journal of pediatrics*. 2015;166(2):309-12.
80. González L, Corvalán C, Pereira A, Kain J, Garmendia ML, Uauy R. Early adiposity rebound is associated with metabolic risk in 7-year-old children. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(10):1299-304.
81. Koyama S, Ichikawa G, Kojima M, Shimura N, Sairenchi T, Arisaka O. Adiposity rebound and the development of metabolic syndrome. *Pediatrics*. 2014;133(1):e114-9.
82. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia*. 2003;46(2):190-4.
83. Flexeder C, Thiering E, Kratzsch J, Klümper C, Koletzko B, Müller MJ, et al. Is a child's growth pattern early in life related to serum adipokines at the age of 10 years? *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(1):25-31.
84. Scaglioni S, Salvioni M, Galimberti C. Influence of parental attitudes in the development of children eating behaviour. *Br J Nutr*. 2008;99 Suppl 1:S22-5.
85. Scaglioni S, Arrizza C, Vecchi F, Tedeschi S. Determinants of children's eating behavior. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6 Suppl):2006S-11S.
86. Clark HR, Goyder E, Bissell P, Blank L, Peters J. How do parents' child-feeding behaviours influence child weight? Implications for childhood obesity policy. *J Public Health (Oxf)*. 2007;29(2):132-41.

87. Birch LL, Fisher JO, Davison KK. Learning to overeat: maternal use of restrictive feeding practices promotes girls' eating in the absence of hunger. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(2):215-20.
88. Birch LL, Fisher JO. Mothers' child-feeding practices influence daughters' eating and weight. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5):1054-61.
89. Cerro N, Zeunert S, Simmer KN, Daniels LA. Eating behaviour of children 1.5-3.5 years born preterm: parents' perceptions. *Journal of paediatrics and child health.* 2002;38(1):72-8.