

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

**EFEITO DO CONSUMO HABITUAL DE N-3 PUFAS
SOBRE O COMPORTAMENTO ALIMENTAR E
ASPECTOS DE SUA REGULAÇÃO CENTRAL EM
INDIVÍDUOS COM RESTRIÇÃO DE
CRESCIMENTO INTRAUTERINO**

TESE DE DOUTORADO

ROBERTA SENA REIS

Porto Alegre, Brasil

2015

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

**EFEITO DO CONSUMO HABITUAL DE N-3 PUFAS
SOBRE O COMPORTAMENTO ALIMENTAR E
ASPECTOS DE SUA REGULAÇÃO CENTRAL EM
INDIVÍDUOS COM RESTRIÇÃO DE
CRESCIMENTO INTRAUTERINO**

ROBERTA SENA REIS

A apresentação desta tese 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 Doutor.

Orientadora: Prof. Dra. Patrícia Pelufo Silveira

Porto Alegre, Brasil

2015

CIP - Catalogação na Publicação

Sena Reis, Roberta

Efeito do consumo habitual de n-3 PUFAs sobre o comportamento alimentar e aspectos de sua regulação central em indivíduos com restrição de crescimento intrauterino / Roberta Sena Reis. -- 2015.
114 f.

Orientador: Patrícia Pelufo Silveira.

Tese (Doutorado) -- 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, 2015.

1. n-3 PUFAs. 2. restrição de crescimento intrauterino. 3. comportamento alimentar. I. Pelufo Silveira, Patrícia, 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 TESE FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

22 / 01 / 2015

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. André Luiz Fernandes Palmini
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Danilo Blank
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dra. Themis Reverbél da Silveira
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dedicatória:

*Dedico esta tese de doutorado aos meus pais
José Roberto e Maria do Carmo, à minha irmã
Amanda e ao meu amor Welberth.*

Agradecimentos

Em primeiro lugar, eu agradeço a Deus, pela fortalecedora e constante presença em minha vida, sem ele eu nada seria.

Meus mais sinceros agradecimentos aos meus amados pais, José Roberto e Maria do Carmo, e à minha irmã Amanda, pelo amor e apoio incondicional. Por tornarem possível a realização de todos os meus sonhos e a concretização do meu doutorado na UFRGS. Vir para Porto Alegre reforçou algo que eu já sabia, que família é a base de tudo.

Ao meu amor Welberth, pelo apoio constante e incondicional em todos os momentos, por entender a distância passageira e por confiar em mim. Por me incentivar a cada dia, partilhar a vida ao meu lado e tornar os meus dias inesquecíveis.

Aos meus avós, sogros, cunhados, tios e primos pelo apoio e pela grande torcida. Às minhas grandes amigas Nicole e Aline, que mesmo em MG sempre se fizeram presentes.

Em especial, agradeço à minha orientadora prof. Dra. Patrícia por me introduzir nos mundos neurocomportamental e DOHaD, pelas inúmeras oportunidades a mim oferecidas e pelo imenso aprendizado ao longo desses três anos de doutorado. Agradeço por ter aceitado me orientar no PPGSCA da UFRGS e pela confiança em mim depositada.

No doutorado pude participar de vários projetos, agradeço pela grande oportunidade e pelo aprendizado. Do Projeto PROTAIA especialmente à prof. Dra. Gisele Manfro. Do projeto MAVAN aos profs. Dr. Robert Levitan, Dr. Meir Steiner e Dr. Michael Meaney, pela oportunidade de trabalhar em um projeto canadense e poder visitá-los no *St. Joseph's Healthcare Hamilton/McMaster University* no Canadá. Do projeto “Impactos da exposição a estímulos musicais na infância - muito além do neurodesenvolvimento?” à Cláudia por me permitir continuar em contato com uma de minhas paixões, a música. Do projeto IVAPSA ao prof. Marcelo.

Aos integrantes dos projetos que participei e ao querido grupo DOHaD, por tantas experiências partilhadas e momentos vivenciados. Em especial às colegas Roberta, Tânia, Danitsa, Amanda, Dani, Mariana e Bárbara. E ao Adolfo (meu primo) pela acolhida e apoio em Porto Alegre.

Ao PPGSCA, à UFRGS e à prof. Patrícia por tornarem possível minha participação no *22nd Annual Meeting of the Society for the Study of Ingestive Behavior*, em Seattle, USA. E a minha visita ao *St. Joseph's Healthcare Hamilton/McMaster University*, Canadá.

Aos profs. Dr. Augusto Buchweitz e Dr. Alexandre Franco pela imensa ajuda na realização da fMRI.

Ao prof. Dr. Luciano Minuzzi pela inserção e imersão no mundo da fMRI no Canadá e pela imensa ajuda e aprendizado prático no pré-processamento, processamento e análise das imagens, você foi fundamental.

Ao LABIN, DNS, UFV, em especial à prof. Maria do Carmo Pelúzio, à Solange e ao Eduardo, por tornarem possíveis as dosagens de n-3 PUFAs e pelo grande aprendizado prático.

Aos professores do PPGSCA e da UFRGS com os quais tive a oportunidade de conviver e muito aprender, em disciplinas cursadas, nos estágios docência e no Exame Geral de Qualificação.

À secretaria do PPGSCA, em especial à Rosane pela grande ajuda no decorrer do doutorado.

À CAPES pela bolsa de doutorado. E aos órgãos de fomento que financiaram os projetos dos quais participei (FIPE, CNPQ, CIHR).

À todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desta tese, em especial aos participantes da pesquisa.

À prof. Rejane pelas maravilhosas e divertidas aulas de inglês.

À todos os que tornaram os meus anos de Porto-Alegrense inesquecíveis.

Epígrafe

*“Ainda que haja nuvens, atrás delas tem um
sol brilhando, e que, os ventos as levam, mas o
sol permanece brilhando”*

JRReis

RESUMO

Introdução: Nos seres humanos, a adversidade fetal está associada com escolhas alimentares menos saudáveis na idade adulta. Sabe-se que um menor crescimento fetal está relacionado à maior preferência por alimentos palatáveis e ao risco de obesidade. Ácidos graxos docosahexanoicos (DHA, ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 - n-3 PUFAs) modulam o funcionamento do sistema mesolímbico dopaminérgico, envolvido nesse comportamento. Em ratos, nosso grupo evidenciou que o estresse neonatal interage com deficiência dietética leve de n-3 PUFAs, aumentando o risco para obesidade, resistência à insulina, precedido por hiperfagia na adolescência. Considerando o baixo peso ao nascer como marcador de exposição ao estresse metabólico crônico fetal, hipotetizou-se que o consumo de n-3 PUFAs pode interagir com o peso ao nascer e influenciar o comportamento alimentar. **Objetivo:** Verificar em dois estudos diferentes se o consumo habitual de n-3 PUFAs interage com o crescimento fetal (RCIU) e se interfere no comportamento alimentar e nos aspectos de sua regulação central em crianças e adolescentes/adultos jovens. **Métodos:** No estudo 1, a amostra incluiu 75 crianças das cidades de Montreal, Québec e Hamilton, Ontário, Canadá. Os participantes foram recrutados de uma coorte prospectiva de nascimentos já estabelecida (projeto MAVAN). O crescimento fetal foi com base na razão de peso ao nascer (BWR, peso ao nascer/média do peso ao nascer sexo-específica para cada idade gestacional da população local). Consideraram-se, tendo restrição de crescimento intrauterino (RCIU), as crianças com BWR<0,85. Aos 48 meses de idade, as mães preencheram um questionário de frequência alimentar; e, aos 72 meses, o *Children's Eating Behavior Questionnaire* (CEBQ). Um modelo de regressão linear (General Linear Model - GLM) foi utilizado para avaliar a relação entre a RCIU e o consumo de n-3 PUFAs, aos 48 meses, e seu efeito nos escores do CEBQ, aos 6 anos de idade, considerando significativo um $p<0,05$. O projeto foi aprovado pelo *Research Ethical Board do Douglas Mental Health Research Institute* (nº 03/45). No estudo 2, a amostra incluiu 48 adolescentes/adultos jovens de Porto Alegre, RS. Os participantes foram recrutados de uma coorte prospectiva comunitária (projeto PROTAIA). A avaliação do crescimento fetal foi com base na BWR, e aqueles do tercil inferior da distribuição BWR foram considerados como RCIU. A concentração sérica de DHA (medida objetiva da ingestão de n-3 PUFAs) foi identificada por cromatografia gasosa. Os participantes preencheram o *Dutch Eating Behaviour Questionnaire* (DEBQ). Um GLM foi realizado para avaliar a correlação entre a RCIU e o consumo de n-3 PUFAs e seu efeito nos escores do DEBQ, considerando significativo um $p<0,05$. As análises de Ressonância Magnética Funcional (fMRI), numa tarefa de visualização de alimentos palatáveis, não palatáveis e objetos neutros, tiveram como desfecho a ativação cerebral; e, como preditores, os valores contínuos dos níveis séricos de DHA e o BWR, utilizando uma regressão múltipla (FWE corrigido para comparações múltiplas com um $p<0,05$). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (nº12-0254). **Resultados:** No estudo 1, havia 40 meninas e 35 meninos. Não foram encontradas diferenças no consumo de n-3 PUFAs e outras variáveis de confusão entre indivíduos RCIU e não RCIU. No entanto, o GLM predizendo a “seletividade alimentar” aos 72 meses demonstrou uma interação significativa entre n-3 PUFAs e *status* de RCIU (sim/não) [Wald= 8,516; df=1; e $p=0,004$], com maior consumo sendo associado à diminuição da “seletividade alimentar” em crianças com RCIU. Não foram observados efeitos em outros domínios do CEBQ. No estudo 2, para a maioria das análises, havia 31 meninas e 16 meninos. Não foram encontradas diferenças nos níveis séricos de DHA e nas outras variáveis de confusão entre indivíduos RCIU e não RCIU.

Somente o grupo com RCIU apresentou médias de peso ao nascer e do escore Z do IMC menores, quando comparado ao grupo não RCIU ($p < 0,0001$ e $p = 0,046$, respectivamente). O GLM predizendo “ingestão externa” evidenciou uma interação significativa entre a concentração sérica de DHA e *status* da RCIU (sim/não) [Wald=5,845; df=1; e $p = 0,016$], com maiores níveis de DHA, sendo associados à diminuição do escore desse domínio em indivíduos com RCIU. Não foi observado efeito no domínio do DEBQ “ingestão emocional”, enquanto a “ingestão restritiva” não alcançou significância estatística [Wald=3,360; df=1; e $p = 0,067$]. Na fMRI, tendo como preditores positivos e negativos, respectivamente, os níveis séricos de DHA e a razão de peso ao nascer (BWR), no contraste alimentos palatáveis>itens neutros, foi encontrada ativação cerebral no giro frontal superior direito (p corrigido=0,034). Ainda para esse contraste, tendo como preditor negativo apenas o BWR, a mesma região foi ativada (p corrigido=0,028), e ao considerar como preditores negativos ambos os níveis séricos de DHA e BWR, também foi encontrada ativação na mesma região cerebral (p corrigido=0,025). Os resultados de neuroimagem demonstraram que o BWR é um preditor mais importante, determinando, portanto, a ativação nessa região. Em outras palavras, quanto menor o BWR maior a ativação dessa região envolvida em controle de impulsos/tomada de decisão frente à visualização de imagens de alimentos palatáveis. **Conclusões:** Sugere-se que a restrição de crescimento intrauterino modula a ativação cerebral frente a estímulos relacionados a alimentos palatáveis, ativando uma área relacionada a controle de impulsos (giro frontal superior). Além disso, maior consumo de n-3 PUFAs pode proteger indivíduos com RCIU de comportamentos inadequados em diferentes idades, podendo beneficiar o comportamento alimentar infantil, bem como na adolescência/vida adulta, diminuindo a ingestão externa em resposta a estímulos alimentares externos.

Palavras chaves: n-3 PUFAs; restrição de crescimento intrauterino; comportamento alimentar.

ABSTRACT

Introduction: In humans, fetal adversity associates with less healthy food choices in adulthood. It is known that poor fetal growth is associated with an increased preference for palatable foods and obesity risk. Docosahexaenoic fatty acids (DHA, polyunsaturated fatty acids omega-3 - n-3 PUFAs) modulate the functioning of the dopamine mesolimbic system, which is involved in this behavior. In rats, our group showed that neonatal stress interacts with a mild dietary deficiency in n-3 PUFAs and increases the risk for obesity and insulin resistance, preceded by hyperphagia during adolescence. Considering low birth weight as a marker of chronic metabolic stress exposure, we hypothesized that n-3 PUFAs consumption could interact with birth weight and affect feeding behavior. **Objective:** We investigated in two different studies if the habitual consumption of n-3 PUFAs interacts with fetal growth (IUGR) and affects feeding behavior and aspects of their central regulation in children and adolescents/young adults. **Methods:** In study 1, the sample included 75 children from the city of Montreal, Quebec, and Hamilton, Ontario, Canada. Participants were recruited from an established prospective birth cohort (MAVAN project). Fetal growth was based on the birth weight ratio (BWR, birth weight/sex-specific mean birth weight for each gestational age), and children were considered intrauterine growth restricted (IUGR) if $BWR < 0.85$. At 48-months of age, mothers completed a Food Frequency Questionnaire and at 72 months the Children's Eating Behavior Questionnaire (CEBQ). A linear regression model (General Linear Model – GLM) was used to evaluate the correlation between IUGR and n-3 PUFAs consumption at 48 months and its effect on CEBQ scores at 6 years of age, considering statistically significant a $p < 0.05$. The project was approved by the Research Ethical Board of the Douglas Mental Health Research Institute (n° 03/45). In study 2, the sample included 48 individuals from Porto Alegre, RS. Participants were recruited from a prospective communitarian cohort (PROTAIA project). Fetal growth was based on the BWR, and those in the lower tertile of the BWR distribution were considered IUGR. Serum DHA concentration (objective measure of n-3 PUFAs intake) was identified by gas chromatography. Participants filled out a Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ). A General Linear Model (GLM) was used to evaluate the correlation between IUGR and serum DHA concentration and its effect on DEBQ scores, considering statistically significant a $p < 0.05$. The Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) analyzes in a task facing the visualization of palatable and non-palatable foods, as well as neutral objects had brain activation as the outcome, and the serum levels of DHA and BWR as continuous predictors, using a multiple regression (FWE corrected for multiple comparisons with $p < 0.05$). The project was approved by the Research Ethical Board of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (n° 12-0254). **Results:** In study 1, there were 40 girls and 35 boys. No differences were found on n-3 PUFAs consumption and other confounding variables between IUGR and non-IUGR individuals. However, the GLM model predicting food fussiness at 72 months showed a significant interaction between n-3 PUFAs and IUGR status (yes/no) [Wald= 8.516; df=1; $p=0.004$], with higher intakes being associated with decreased risk for food fussiness in IUGR children only. No effects were seen on the other domains of the CEBQ. In study 2, for most of the analyzes there were 31 girls and 16 boys. There were no differences in serum levels of DHA and other confounding variables between IUGR and non-IUGR individuals. However, the group with IUGR showed lower birth weight mean and BMI Z score when compared to the non-IUGR group ($p < 0.0001$ and $p=0.046$, respectively). The GLM model predicting external eating showed a significant interaction between serum DHA concentration and IUGR status

(yes/no) [Wald=5.845; df=1; p=0.016], with higher serum DHA concentration being associated with decreased external eating in the IUGR individuals. No effects were seen in the DEBQ domain emotional eating, while restrictive eating did not reach statistical significance [Wald=3.360; df=1; p=0.067]. In the fMRI, having as positive and negative predictors the serum DHA concentration and BWR respectively, in the contrast palatable foods>neutral objects we found an activation in the right superior frontal gyrus (p corrected=0.034). In this contrast, using only BWR as a negative predictor, the same area was activated (p corrected=0.028), and when considering as two negative predictors (serum DHA concentration and BWR), activation was found in the same brain region (p corrected=0.025). The fMRI results showed that BWR is a more important predictor determining activation of this brain region. In other words, the lower BWR (more IUGR), the more activation in this area involved in impulse control/decision making facing the visualization of palatable foods' images. **Conclusion:** We suggest that IUGR modulates the brain activity facing stimuli related to palatable foods, activating an area related to impulse control (superior frontal gyrus). Moreover, higher intake of n-3 PUFAs can protect individuals with IUGR from inappropriate behaviors at different ages, decreasing food fussiness and the external eating in response to external food cues.

Keywords: n-3 PUFAs, intrauterine growth restriction, feeding behavior.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – RCIU e preferências/comportamentos alimentares em estudos realizados com seres humanos. Adaptada de Portella <i>et al.</i> (2012)	25
Figura 2 – Síntese de PUFAs no fígado. Adaptada de Bazinet e Layé (2014)	29
Figura 3 – “Linha do tempo” que ilustra cada momento deste estudo, dentro do projeto MAVAN, bem como a avaliação do BWR, aplicação do QFA e do CEBQ e avaliação antropométrica das crianças.....	37
Figura 4 – “Linha do tempo” que ilustra cada momento deste estudo, dentro do projeto PROTAIA, bem como a avaliação do BWR, as dosagens séricas, a avaliação antropométrica, a aplicação do QFA e do DEBQ e neuroimagem funcional.....	43
Figura 5 – “Linha do tempo” que ilustra cada sessão realizada do paradigma fMRI - alimentos palatáveis/não palatáveis/itens neutros. Adaptada de Page <i>et al.</i> (2011)	51
Figura 6: Identificação das áreas cerebrais ativadas de acordo com as coordenadas da ativação fornecidas pela análise de <i>second level</i> (SPM) na interface do <i>Talairach Client</i>	54
Figura 7 – Interação entre a RCIU e o consumo de n-3 PUFAs (centralizado) aos 48 meses no domínio <i>fussiness</i> (“seletividade”) aos 72 meses.....	59
Figura 8 – Interação entre a RCIU e a concentração sérica de DHA no domínio “ingestão externa” em adolescentes e adultos jovens.....	64
Figura 9. Área cerebral ativada (giro frontal superior direito) quando maiores os níveis séricos de DHA e menores os valores de BWR, no contraste alimentos palatáveis>itens	

neutros, utilizando regressão múltipla (FWE corrigido para comparações múltiplas,
p<0,05).....66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos participantes do estudo de acordo com a presença ou ausência de RCIU.....	56
Tabela 2 – Domínios do CEBQ de acordo com a presença ou ausência de RCIU.....	58
Tabela 3. Características dos indivíduos que participaram e não participaram desse estudo na nova avaliação do projeto PROTAIA, ocorrida em 2013/2014.....	60
Tabela 4. Características dos indivíduos que participaram desse estudo conforme a presença ou a ausência de RCIU.....	61
Tabela 5. Domínios do DEBQ de acordo com a presença ou ausência de RCIU.....	63
Tabela 6. Ativação cerebral encontrada no contraste alimentos palatáveis>itens neutros, utilizando regressão múltipla (FWE corrigido para comparações múltiplas, $p<0,05$)....	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ALA	Ácido α -linolênico
ARA	Ácido araquidônico
ARC	Núcleo arqueado
AVC	Acidente vascular cerebral
BOLD	<i>Blood oxygen level-dependent</i>
BWR	Razão de crescimento fetal (<i>Birth weight ratio</i>)
CEBQ	<i>Children's Eating Behavior Questionnaire</i>
CPC	Centro de Pesquisa Clínica
DA	Dopamina ou dopaminérgico
DCV	Doença cardiovascular
DEBQ	<i>Dutch Eating Behaviour Questionnaire</i>
DHA	Ácido docosahexanoico
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DOPAC	Ácido 3,4-diidroxifenilacético
DPA	Ácido docosapentanoico
EP	Erro padrão da média
EPA	Ácido eicosapentanoico
fMRI	<i>Functional magnetic resonance imaging</i> (Ressonância Magnética Funcional)
FWE	<i>Family-wise error</i>
GABA	Neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico
GLM	<i>General Linear Model</i>

GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HPA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
IAPS	<i>International affective picture system</i>
IMC	Índice de massa corporal
IUGR	<i>Intrauterine growth restriction</i>
K-SADS-PL	<i>Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version</i>
LABIN	Laboratório de Bioquímica Nutricional
LICO	<i>Low income cut off</i>
LNA	Ácido linoleico
MAVAN	<i>Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment</i>
MINI	<i>International Neuropsychiatric Interview</i>
n-3 PUFAs	Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3
n-6 PUFAs	Ácidos graxos poli-insaturados ômega-6
PROTAIA	Programa de Transtornos de Ansiedade na Infância e Adolescência
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
RCIU	Restrição de crescimento intrauterino
SISVAN	Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
UAMP	Unidade de Análises Moleculares e de Proteínas
USDA	<i>United States Department of Agriculture</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	19
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	20
2.1 Restrição de crescimento intrauterino.....	20
2.2 Preferências e comportamento alimentar como fatores contribuintes no desenvolvimento de obesidade e suas consequências metabólicas.....	22
2.3 RCIU e comportamento alimentar.....	24
2.4 Regulação do consumo alimentar.....	26
2.5 n-3 PUFAs.....	28
3 JUSTIFICATIVA.....	32
4 OBJETIVOS.....	33
4.1 Objetivo geral.....	33
4.2 Objetivos específicos.....	33
5 HIPÓTESE.....	34
6 METODOLOGIA.....	35
6.1 Estudo 1.....	35
6.1.1 Projeto MAVAN (<i>Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment</i>).....	35
6.1.2 Variáveis preditoras.....	37
6.1.3 Variável desfecho.....	38
6.1.4 Aspectos éticos.....	39
6.1.5 Análise estatística.....	40
6.2 Estudo 2.....	41
6.2.1 Projeto PROTAIA (Programa de Transtornos de Ansiedade na Infância e Adolescência).....	41

6.2.2 Variáveis preditoras.....	44
6.2.3 Variável desfecho.....	48
6.2.4 Aspectos éticos.....	54
6.2.5 Análise estatística.....	55
7 RESULTADOS.....	56
7.1 Estudo 1.....	56
7.2 Estudo 2.....	60
8 DISCUSSÃO.....	68
9 CONCLUSÃO.....	86
10 REFERÊNCIAS.....	87
ANEXOS.....	108

1 INTRODUÇÃO

Uma população especialmente vulnerável em relação ao risco para doenças crônicas na vida adulta é composta por crianças expostas à restrição de crescimento intrauterino (RCIU). Estudos evidenciam que o pequeno tamanho corporal ao nascer seguido por ganho de peso acelerado na infância pode ter grandes efeitos sobre a incidência de doença cardíaca coronariana, diabetes tipo 2 e hipertensão na vida adulta. Além disso, a RCIU também está associada ao desenvolvimento de síndrome metabólica, ou seus componentes mais tarde na vida, bem como à doença cardiovascular (DCV) (BARKER *et al.*, 1989; BARKER *et al.*, 1993; OSMOND *et al.*, 1993; BARKER, 1995; FORSÉN *et al.*, 2000; ERIKSSON *et al.*, 2001; ERIKSSON *et al.*, 2002; BARKER *et al.*, 2002; BARKER, 2002; PAINTER *et al.*, 2006; BARKER, 2007; BARKER *et al.*, 2009; LAKSHMY, 2013).

Nos seres humanos, a adversidade fetal está relacionada a escolhas alimentares menos saudáveis na idade adulta. Sabe-se que um menor crescimento fetal está associado à maior preferência por alimentos palatáveis e ao risco de obesidade. Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (n-3 PUFAs), em especial os ácidos graxos docosahexanoicos (DHA), favorecem o metabolismo, diminuem o risco cardiovascular e modulam o funcionamento do sistema mesolímbico dopaminérgico, envolvido no comportamento alimentar. Portanto, descrever estratégias que modulam o desenvolvimento de comportamentos e preferências alimentares inadequadas em crianças com RCIU pode, em longo prazo, diminuir o risco para essas condições nessa população.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Restrição de crescimento intrauterino

A restrição de crescimento intrauterino (RCIU) é uma condição em que a taxa de crescimento fetal é inferior à necessária para o indivíduo alcançar seu tamanho potencial no nascimento (MULLIS e TONELLA, 2008; GARDOSI, 2009; CETIN, MANDÒ e CALABRESE, 2013; PORTELLA e SILVEIRA, 2014a). A RCIU interfere em cerca de 7% a 10% dos fetos entre todas as gestações, podendo variar conforme a população estudada (CETIN, MANDÒ e CALABRESE, 2013; LAUSMAN *et al.*, 2013; UNTERSCHEIDER *et al.*, 2013; UNTERSCHEIDER *et al.*, 2014; BOTERO e LIFSHITZ, 1999). Por se tratar de um problema clínico, sua detecção precoce é de grande importância para a saúde materna e a infantil (ERNST *et al.*, 2014; UNTERSCHEIDER *et al.*, 2013; UNTERSCHEIDER *et al.*, 2014).

O diagnóstico mais correto dessa condição ocorre pelas medições repetidas do crescimento fetal por ultrassonografia durante a gestação (DALLE MOLLE, 2014; PORTELLA e SILVEIRA, 2014a). No entanto, na prática, a medida isolada do peso ao nascer é utilizada em comparação com o peso ao nascer esperado para aquela idade gestacional naquela população (SEEDS e PENG, 1998; DALLE MOLLE, 2014). Nesse sentido, para um diagnóstico mais específico para a população brasileira, Pedreira *et al.* (2011) construíram uma referência, tendo como base aproximadamente 8 milhões de nascimentos.

O crescimento fetal é sensível ao ambiente fetal, refletindo processos metabólicos maternos alterados ou mecanismos de transporte uterino/placentário, que limitam o fornecimento de nutrientes ao feto (MOH *et al.*, 2012). Entre os fatores de

risco maternos para a RCIU, encontram-se: predisposição genética, IMC, dieta e estado nutricional, tabagismo e abuso de álcool, poluentes do ar e de alimentos e determinantes sociais (CETIN, MANDÒ e CALABRESE, 2013). Essa condição também ocorre com maior frequência entre mulheres com hipertensão, pré-eclâmpsia, enzimas hepáticas elevadas e diabetes gestacional (SALAM, DAS e BHUTTA, 2014).

A RCIU apresenta consequências em curto, médio e longo prazos, representando grande problema de saúde pública. Em curto prazo, a RCIU é responsável pelas maiores taxas de morbidade e mortalidades fetal, perinatal e neonatal (COSMI *et al.*, 2011; SALAM, DAS e BHUTTA, 2014; ERNST *et al.*, 2014). Está associada ao aumento do risco de parto prematuro, baixo escore APGAR, necessidade de suporte respiratório, doença pulmonar crônica, retinopatia da prematuridade e maior tempo de internação em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (JANG *et al.*, 2011; COSMI *et al.*, 2011).

Além disso, pela programação fetal, o ambiente intrauterino adverso pode aumentar o risco para o desenvolvimento de doenças ao longo da vida. Em longo prazo, a RCIU está associada a aumento do risco para síndrome metabólica e DCV, hipertensão sistólica, obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2, comprometimento das funções renal e pulmonar, distúrbios psiquiátricos e deficiências neuropsicológicas (BARKER *et al.*, 1993; BARKER, 1995; FORSÉN *et al.*, 2000; PAINTER *et al.*, 2006; BARKER, 2006; JACOBSSON *et al.*, 2008; LAKSHMY, 2013; SALAM, DAS e BHUTTA, 2014).

2.2 Preferências e comportamento alimentar como fatores contribuintes no desenvolvimento de obesidade e suas consequências metabólicas.

Eventos ocorridos durante a vida fetal podem influenciar nas preferências alimentares e programar o risco de doenças ao longo da vida (PORTELLA *et al.*, 2012). Além disso, as preferências e o comportamento alimentar podem resultar de uma mistura complexa de influências genéticas, psicossociais, culturais e cognitivas (VENTURA e WOROBEY, 2013; SILVEIRA, 2014; PORTELLA e SILVEIRA, 2014a).

Apesar do reconhecido aspecto metabólico envolvido no consumo excessivo de alimentos, com maior risco para o desenvolvimento de obesidade e suas consequências adversas, também existem fatores neurocomportamentais que modulam o consumo alimentar. Fazem parte desse conjunto de fatores: a relação da mãe com a criança, o estilo e as práticas parentais, as preferências alimentares individuais, o consumo emocional e os traços de personalidade/temperamento. Neste trabalho, são abordados os três últimos.

Preferências alimentares específicas podem estar envolvidas no desenvolvimento de doenças mais tarde. O padrão de dieta ocidental está associado a um risco aumentado para diabetes tipo 2, insuficiência cardíaca, doença coronariana, acidente vascular cerebral (AVC), doença pulmonar obstrutiva crônica, câncer de cólon, alteração nos marcadores inflamatórios, disfunção endotelial e alteração nos biomarcadores plasmáticos de risco para DCV e obesidade (SLATTERY *et al.*, 1998; FUNG *et al.*, 2004; HALTON *et al.*, 2006; VARRASO *et al.*, 2007; NETTLETON *et al.*, 2008; BRUNNER *et al.*, 2008; PORTELLA *et al.*, 2012). Indivíduos que seguem um padrão de alimentação saudável (alto consumo de frutas, verduras/legumes, óleos poli-

insaturados, pães e cereais ricos em fibras e baixo consumo de carnes vermelhas, gorduras saturadas e alimentos refinados ricos em carboidratos) apresentam menor risco para DCV, AVC, hipertensão, infarto do miocárdio, diabetes e níveis mais baixos de biomarcadores inflamatórios (JOSHIPURA *et al.*, 2001; MOZAFFARIAN *et al.*, 2003; STEFFEN *et al.*, 2005; QI *et al.*, 2006; BRUNNER *et al.*, 2008; MELLEEN, WALSH e HERRINGTON, 2008; HOLMBERG, THELIN e STIERNSTRÖM, 2009; PORTELLA *et al.*, 2012).

Por sua vez, o consumo emocional modera a relação entre o humor e a alimentação. O consumo emocional ou em resposta a estados emocionais negativos tem sido identificado como um traço obesogênico, associado com a ingestão excessiva de alimentos palatáveis, contribuindo para o excesso de peso e a obesidade em crianças e em adultos (BRAET e VAN STRIEN, 1997; GELIEBTER e AVERSA, 2003; NGUYEN-MICHEL, UNGER e SPRUIJT-METZ, 2007; CROKER, COOKE e WARDLE, 2011; VAN STRIEN, HERMAN e VERHEIJDEN, 2009; VAN STRIEN e OOSTERVELD, 2008; VAN STRIEN *et al.*, 2013). Escobar (2014) encontrou em seu estudo correlação positiva entre “sobreingestão emocional” e IMC em meninas de 4 anos, que haviam sofrido RCIU; esse comportamento foi capaz de prever o IMC nas idades subsequentes.

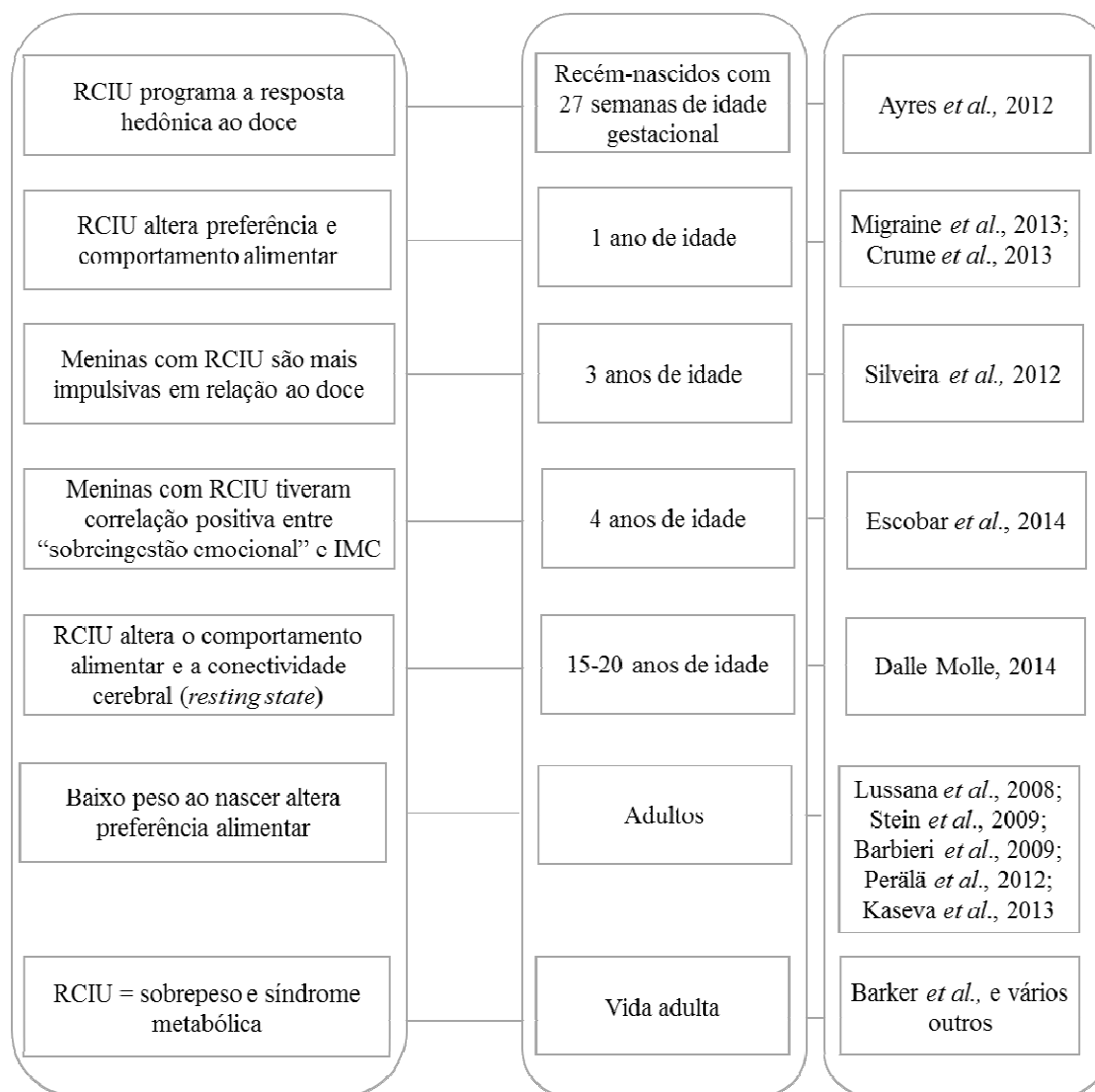
Entre os traços de personalidade/temperamento que também podem interferir no comportamento alimentar, encontram-se a impulsividade e “seletividade” (“*food fussiness*” ou “comer difícil”), cujo extremo (psicopatologia) caracteriza o transtorno alimentar evitativo/restritivo, conceituado no DSM-5 (ARAÚJO e NETO, 2014). Crianças com maiores níveis de impulsividade parecem ser mais propensas a demonstrar “sobreingestão emocional” (FARROW, 2012). Já as com alta seletividade costumam consumir limitada ou inadequada variedade de alimentos (alimentos doces,

salgadinhos e *fast foods*). Sabe-se que o consumo crônico de alimentos palatáveis está associado com o aumento do IMC em crianças e adultos (CARRUTH *et al.*, 1998; Wardle *et al.*, 2001; POPKIN e NIELSEN, 2003; CARRUTH *et al.*, 2004; MENDOZA, DREWNOWSKI e CHRISTAKIS, 2007; ANDRIEU, DARMON e DREWNOWSKI, 2006; DOVEY *et al.*, 2008; MATTES E POPKIN, 2009; FITCH, KEIM e DIETETICS, 2012; SHANKAR, AHUJA e SRIRAM, 2013; THARNER *et al.*, 2014). Logo, tanto a impulsividade como a seletividade parecem aumentar o risco para o desenvolvimento de obesidade e suas consequências em longo prazo.

2.3 RCIU e comportamento alimentar

Evidências têm demonstrado que a RCIU está associada com alterações no comportamento e nas preferências alimentares ao longo da vida (PORTELLA e SILVEIRA, 2014a). Em geral, os indivíduos com RCIU preferem espontaneamente alimentos palatáveis, de alta densidade energética e pobres do ponto de vista nutricional (ricos em gordura ou açúcar), em detrimento de frutas e verduras/legumes (LUSSANA *et al.*, 2008; BARBIERI *et al.*, 2009; PERÄLÄ *et al.*, 2012; KASEVA *et al.*, 2013; MIGRAINE *et al.*, 2013; CRUME *et al.*, 2014; PORTELLA E SILVEIRA, 2014a). Um estudo realizado por Ayres *et al.* (2012) demonstrou que já nos primeiros dias de vida a resposta hedônica ao sabor doce varia com o grau de RCIU de recém-nascidos prematuros, sugerindo que o comportamento alimentar deles é programado ainda no período intrauterino. Outro estudo demonstrou que aos 3 anos de idade meninas com RCIU são tão impulsivas quanto os meninos (naturalmente mais impulsivos que as meninas) em tarefa que utiliza o doce como recompensa (SILVEIRA *et al.*, 2012), como evidencia a Figura 1.

Figura 1. RCIU e preferências/comportamentos alimentares em estudos realizados com seres humanos. Adaptada de Portella *et al.* (2012).



RCIU = restrição de crescimento intrauterino.

Evidências de preferências alimentares em indivíduos expostos a adversidades fetais sugerem que as escolhas para tipos específicos de alimentos em diferentes momentos durante o curso da vida podem desempenhar papel importante no aumento do risco para doenças amplamente descritas nesses indivíduos (PORTELLA *et al.*, 2012).

As decisões alimentares de crianças com RCIU parecem ser influenciadas por processos neurobiológicos definidos durante a vida fetal envolvidos na impulsividade e

na sensibilidade à recompensa. Efeitos de programação podem influenciar esses processos e moldar persistentemente a resposta do indivíduo a estímulos de recompensa por alimentos palatáveis (AYRES *et al.*, 2012; PORTELLA e SILVEIRA, 2014b). Considerando que a dopamina sinaliza a relevância dos estímulos por recompensa, a programação fetal de variações funcionais no sistema mesocorticolímbico dopaminérgico voltado para alimentos palatáveis está supostamente envolvida nessas características comportamentais (SILVEIRA *et al.*, 2014).

A adversidade fetal induz uma série de respostas fisiológicas adaptativas visando a melhorar a sobrevivência; entretanto, impõe aumento do risco para doenças crônicas não transmissíveis em longo prazo. As alterações provocadas pela RCIU no consumo e comportamento alimentar têm papéis consideráveis, uma vez que essas podem persistir ao longo de diferentes fases da vida (BARKER *et al.*, 1989; LUSSANA *et al.*, 2008; BARBIERI *et al.*, 2009; STEIN *et al.*, 2009; PERÄLÄ *et al.*, 2012; PORTELLA *et al.*, 2012; AYRES *et al.*, 2012; KASEVA *et al.*, 2013; MIGRAINE *et al.*, 2013; CRUME *et al.*, 2014). Considerando que o ambiente atual favorece o consumo excessivo de alimentos obesogênicos, o conhecimento da predisposição de alguns indivíduos a preferir espontaneamente alimentos com alto teor de gorduras e açúcar é relevante e preocupante (PORTELLA e SILVEIRA, 2014a).

2.4 Regulação do consumo alimentar

Estão envolvidos na regulação do consumo alimentar os componentes homeostático, hedônico e executivo. O controle homeostático envolve principalmente o hipotálamo, tendo o núcleo arqueado (ARC) como principal sítio envolvido na regulação do apetite, e sua interação com hormônios de periferia, para os quais o

hipotálamo possui receptores. O controle hedônico envolve o circuito dopaminérgico mesocorticolímbico, que pode ser ativado pelo consumo de alimentos altamente palatáveis, levando à ingestão além das necessidades homeostáticas. O componente executivo inclui o controle inibitório, a atenção e flexibilidade mental, a sensibilidade à recompensa e a memória de trabalho. Estes comportamentos são mediados pela função cortical pré-frontal e modulados por neurotransmissores dopaminérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos e colinérgicos, em resposta a mudanças no ambiente (PORTELLA E SILVEIRA, 2014a; LOGUE e GOULD, 2014).

Um possível mecanismo pelo qual o ambiente precoce pode persistentemente interferir nas preferências alimentares do indivíduo é a programação da sensibilidade à recompensa ou ao prazer, associada com a ingestão de um alimento palatável, ou à sensibilidade a dicas ambientais relacionadas a esses estados. Por isso, um desequilíbrio na importância relativa de sinais hedônicos *versus* homeostáticos, ou na resposta a estímulos externos, pode ser associado com o consumo excessivo de alimentos palatáveis, resultando em regulação deficiente do peso corporal em longo prazo, como demonstrado em estudos realizados em animais e em seres humanos (DALLE MOLLE, 2014; PORTELLA E SILVEIRA, 2014a).

Outrossim, o consumo emocional ou induzido por estresse parece ser caracterizado por impulsividade e sensibilidade à recompensa alteradas, associadas com desregulação da dopamina subjacente à saliência do estímulo (ver GIBSON, 2012 para revisar). A programação persistente do eixo HPA tem sido proposta como mecanismo para explicar a associação entre o crescimento fetal prejudicado e o posterior desenvolvimento de síndrome metabólica e hipertensão na idade adulta. De fato, estudos sugerem que o peso ao nascer está relacionado com a resposta do eixo HPA (hipotálamo-hipófise-adrenal) ao estresse agudo; os indivíduos com RCIU apresentam

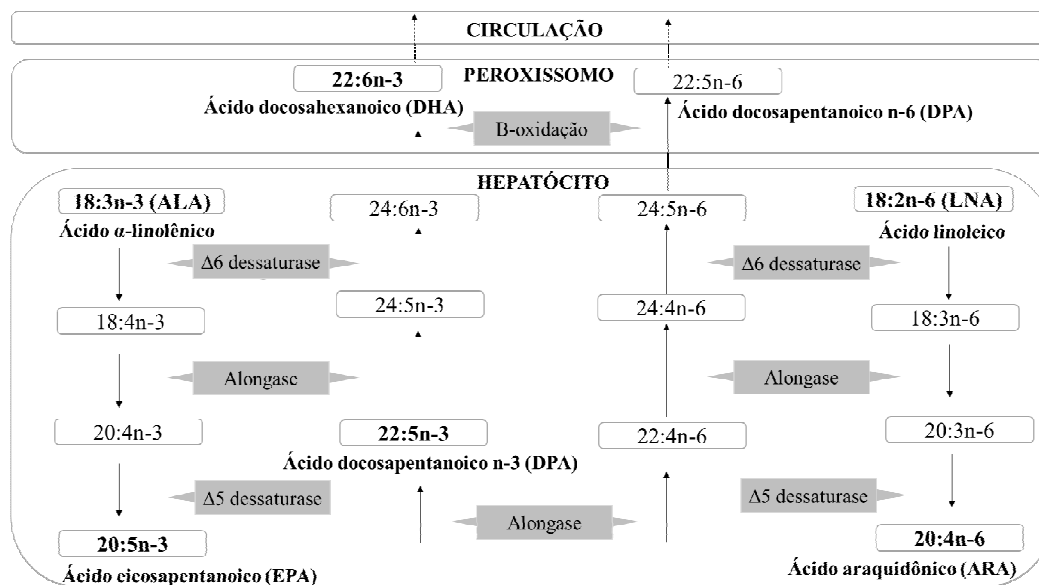
uma resposta diferencial do eixo HPA ao estresse. Essa alteração na atividade do eixo HPA pode influenciar o comportamento alimentar e as escolhas alimentares (PHILLIPS *et al.*, 1998; REYNOLDS *et al.*, 2005; WÜST *et al.*, 2005; KAJANTIE *et al.*, 2007; SCHÄFFER *et al.*, 2009; OSTERHOLM, HOSTINAR e GUNNAR, 2012; PORTELLA e SILVEIRA, 2014a).

2.5 n-3 PUFAs

Os ácidos graxos poli-insaturados (PUFAS) contêm múltiplas duplas ligações entre os átomos de carbono, podendo ser classificados (ω ; n-) de acordo com a posição de sua dupla ligação a partir do grupamento metil terminal. Os PUFAs linoleico (LNA; 18:2n-6) e α -linolênico (ALA; 18:3n-3) são obtidos por meio da dieta e atuam como precursores de vários ácidos graxos, entre eles o araquidônico (ARA; 20:4n-6) e o docosahexanoico (DHA; 22:6n-3), respectivamente (BAZINET e LAYÉ, 2014).

No fígado, os ácidos graxos LNA e ALA podem ser dessaturados e alongados para se tornarem outros PUFAs de cadeia longa. Os n-3 e n-6 PUFAs compartilham as mesmas enzimas e competem pela sua dessaturação e alongamento. Os ácidos graxos sintetizados, incluindo o DHA, o docosapentanoico n-6 (DPA; 22:5n-6) e o ARA, podem ser transportados para o sangue como lipoproteínas (Figura 2).

Figura 2. Síntese de PUFAs no fígado. Adaptada de Bazinet e Layé (2014).



Os ácidos graxos ARA e DHA são predominantes no cérebro. Embora o cérebro expresse as enzimas necessárias para sua síntese, ele depende de um suprimento sanguíneo constante desses ácidos. No cérebro de roedores, a síntese desses PUFAs é mais baixa que sua taxa de absorção a partir do plasma. Além disso, o nível das enzimas envolvidas na síntese desses ácidos graxos parece ser estático no cérebro, ao contrário do fígado, que regula a expressão dessas enzimas em resposta ao fornecimento dietético (RAPOPORT, 2013; BAZINET e LAYÉ, 2014). Com isso, os PUFAs são fornecidos principalmente pelo sangue.

Os PUFAs também influenciam a função cerebral pela modulação do sistema endocanabioide. Os endocanabioides são derivados dos PUFAs e são importantes reguladores da função sináptica, suprimindo a liberação de neurotransmissores (incluindo a liberação de glutamato, ácido gama-aminobutírico - GABA, catecolaminas, opioides e acetilcolina) agindo como mensageiros retrógrados pré-sinápticos (CASTILLO *et al.*, 2012).

Vários estudos realizados com animais evidenciaram que os níveis de DHA no cérebro podem ser aumentados pelo consumo crônico de n-3 PUFA. Ratos submetidos a baixo consumo crônico de n-3 PUFA possuem ativação exagerada do eixo HPA em resposta ao estresse agudo, ao passo que a suplementação de n-3 PUFA previne os aumentos crônicos induzidos pelo estresse em níveis de corticosterona no plasma (LEVANT *et al.*, 2008; FERRAZ *et al.*, 2011). Nos seres humanos, foi demonstrada associação entre maior consumo dietético de DHA (pelo consumo de peixe) e menor risco de distúrbios neurológicos com componente inflamatório, incluindo doença de Alzheimer, Parkinson e depressão maior (LAYÉ, 2010). Além disso, o DHA parece estar envolvido no aprendizado e na memória ainda que seus efeitos sejam pouco compreendidos (FEDOROVA e SALEM, 2006; BAZINET E LAYÉ, 2014).

Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (n-3 PUFA) desempenham papel importante no desenvolvimento e funcionamento do cérebro (BALANZÁ-MARTÍNEZ *et al.*, 2011). Além disso, esses ácidos são essenciais para regular os aspectos comportamentais e neuroquímicos relacionados aos transtornos de humor, como respostas a estresse, depressão e agressão, bem como o conteúdo e a função dopaminérgica. Esses nutrientes também atuam como moduladores do estado metabólico e de saúde física, diminuindo o risco de DCV e outras doenças crônicas (ROSS, SEGUIN e SIESWERDA, 2007; MCNAMARA, 2009; APPLETON, ROGERS e NESS, 2010; SCHUCHARDT *et al.*, 2010; BALANZÁ-MARTÍNEZ *et al.*, 2011; ROMBALDI BERNARDI *et al.*, 2012).

Há evidências de que a suplementação com n-3 PUFA pode melhorar as características da síndrome metabólica associadas com a obesidade, como resistência à insulina, hipertensão e dislipidemia, diminuindo os triglicerídeos plasmáticos. O aumento do consumo desses ácidos graxos parece ter efeitos cardioprotetores e

melhorar o perfil lipídico em indivíduos saudáveis (PIRILLO e CATAPANO, 2013). Em um estudo experimental com ratos, nosso grupo demonstrou que o estresse precoce (ex. separação materna neonatal) acrescido de uma deficiência leve de n-3 PUFAs durante o curso da vida levou à obesidade na vida adulta, à resistência à insulina e à leptina, que foi precedida por hiperfagia detectada a partir da adolescência (BERNARDI *et al.*, 2013). Portanto, a exposição a fatores estressores num período crítico do desenvolvimento parece aumentar a sensibilidade do organismo a variações na disponibilidade nutricional de n-3 PUFAs e, conseqüentemente, a seus efeitos neuroquímicos e metabólicos (BERNARDI *et al.*, 2013; FERREIRA *et al.*, 2013).

3 JUSTIFICATIVA

Considerando os efeitos protetores dos n-3 PUFAs, os resultados obtidos em modelo animal descritos no tópico anterior e o baixo peso ao nascer (RCIU) como marcador de exposição ao estresse metabólico crônico fetal, torna-se relevante investigar nos seres humanos se o consumo habitual de n-3 PUFAs interage com o peso ao nascer (RCIU) e se influencia no comportamento alimentar e nos aspectos de sua regulação central.

Já que indivíduos nascidos com RCIU apresentam comportamento e preferências alimentares alteradas e maior susceptibilidade ao desenvolvimento de obesidade e doenças cardiometabólicas na vida adulta, a compreensão sobre os mecanismos neurobiológicos clinicamente importantes para a modulação do consumo, das preferências e do comportamento alimentar nesses indivíduos pode garantir o desenvolvimento de intervenções mais eficientes e capazes de alterar comportamentos e escolhas alimentares inadequadas de crianças, adolescentes/adultos jovens, a fim de proteger a saúde desses em longo prazo.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Verificar, em dois estudos diferentes, se o consumo habitual de n-3 PUFAs interage com a restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e interfere no comportamento alimentar e nos aspectos de sua regulação central em crianças e adolescentes/adultos jovens.

4.2 Objetivos específicos

- Investigar se o consumo habitual de n-3 PUFAs interage com a restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e influencia no desenvolvimento de comportamentos alimentares inadequados em crianças e adolescentes/adultos jovens.
- Averiguar a interação entre o consumo habitual de n-3 PUFAs e a restrição de crescimento intrauterino (RCIU) na ativação cerebral, após visualização de imagens de alimentos palatáveis/alimentos não palatáveis/itens neutros, de adolescentes/adultos jovens.

5 HIPÓTESE

O consumo habitual de n-3 PUFA's interage com a restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e interfere no comportamento alimentar e nos aspectos de sua regulação central, protegendo os indivíduos com RCIU de comportamentos inadequados.

6 METODOLOGIA

A presente pesquisa caracterizou-se por dois estudos diferentes, que, são designados Estudos 1 e 2.

6.1 Estudo 1

O estudo 1 foi realizado em colaboração com a *McGill University, University of Toronto e McMaster University*, a qual visitei em agosto de 2014 e após diversas reuniões de trabalho e em grupo chegamos aos resultados aqui apresentados.

Este estudo integra o corpo de resultados de uma coorte canadense prospectiva de nascimentos (*Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment – the MAVAN project*), atualmente em andamento. Detalhes sobre essa coorte podem ser encontrados em O'Donnell *et al.* (2014).

A amostra do estudo incluiu 75 crianças (6 anos de idade) de Montreal, Quebec e Hamilton, Ontário, Canadá. Os participantes foram recrutados do *MAVAN project*. A taxa de retenção prevista para o MAVAN aos 72 meses é de 61,8% (como a coorte ainda está em andamento, algumas crianças ainda não atingiram 6 anos de idade).

6.1.1 Projeto MAVAN (*Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment*)

O projeto MAVAN consiste em um estudo longitudinal prospectivo canadense, estabelecido em 2003, que acompanhou a díade mãe-filho a partir da metade da gestação. Esse projeto multidisciplinar foi planejado especificamente para avaliar se as consequências funcionais da adversidade fetal eram determinadas pela qualidade do

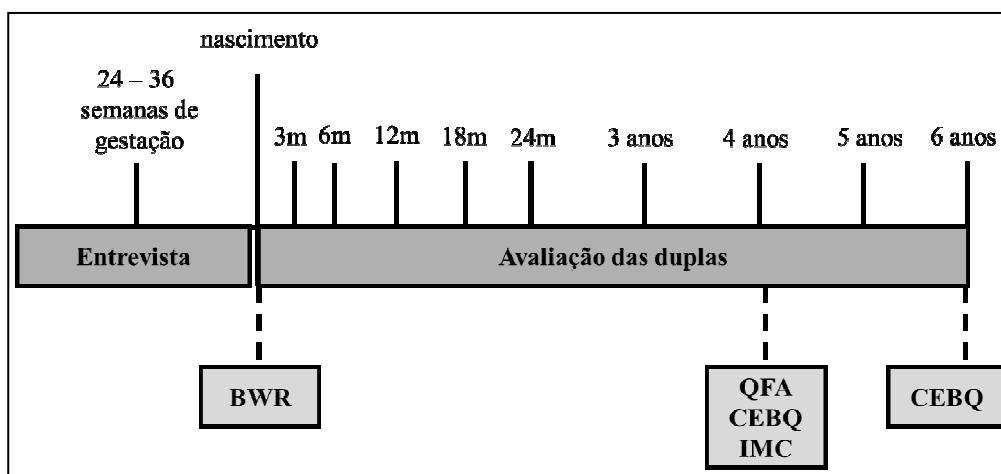
ambiente pós-natal, enfatizando primariamente as interações mãe-bebê. Logo, o recrutamento de participantes foi intencionalmente feito em regiões economicamente desfavorecidas nas duas cidades, propiciando maior prevalência de RCIU na amostra (O'Donnell *et al.*, 2014).

Os critérios de elegibilidade para as mães incluíram idade igual ou superior a 18 anos, gestação única e fluência em francês ou inglês. Apenas os recém-nascidos de 37 a 41 semanas de gestação foram incluídos no estudo. Foram excluídos todos os recém-nascidos de muito baixo peso, prematuros (≤ 37 semanas de gestação) e, ou, que apresentassem mal formações maiores, assim como mulheres que apresentaram complicações obstétricas graves durante a gestação ou no momento do parto. Os registros de nascimento foram obtidos diretamente da maternidade.

Para o projeto MAVAN, as mulheres foram recrutadas durante a gestação (geralmente 13-20 semanas de gestação) de clínicas obstétricas situadas em Montreal, Quebec e Hamilton, Ontário e entrevistadas entre 24 e 36 semanas de gestação. As díades foram avaliadas aos 3, 6, 12 e 18 meses e anualmente a partir dos 24 meses.

Entre a diversidade de questionários aplicados no estudo, há um Questionário de Frequência Alimentar (QFA) (*ORDRE PROFESSIONNEL DES DIÉTÉTISTES DU QUÉBEC*, 2000), que foi aplicado às mães aos 48 meses; e o CEBQ (*Children's Eating Behavior Questionnaire*) (WARDLE *et al.*, 2001), que foi aplicado aos 48 e 72 meses de idade (Figura 3). Para este estudo, foram utilizados dados de 75 crianças, que participaram do estudo nas idades de 48 e 72 meses.

Figura 3. “Linha do tempo” que ilustra cada momento deste estudo, dentro do projeto MAVAN, bem como a avaliação do BWR, aplicação do QFA e do CEBQ e avaliação antropométrica das crianças.



BWR = *Birth weight ratio* ou razão de crescimento fetal, QFA = Questionário de Frequência Alimentar, CEBQ = *Children's Eating Behavior Questionnaire* ou questionário de comportamento alimentar infantil e IMC = índice de massa corporal.

6.1.2 Variáveis preditoras

Para este estudo, foram utilizadas duas variáveis preditoras:

- a) **Crescimento fetal** - Baseou-se na razão de crescimento fetal (*Birth weight ratio* - BWR), que consiste na divisão do peso ao nascer do indivíduo pela média do peso ao nascer para a idade gestacional, de acordo com uma curva de referência sexo-específica. As crianças foram classificadas como restrição de crescimento intrauterino (RCIU) se $BWR < 0,85$ (KRAMER *et al.*, 1999).
- b) **Consumo de n-3 PUFAs** - Baseou-se no questionário de frequência alimentar (QFA) (ORDRE PROFESSIONNEL DES DIÉTÉTISTES DU QUÉBEC, 2000), que é um QFA semiquantitativo, contendo 45 tipos de alimentos, tamanho da porção e frequência consumida (vezes por dia/por semana ou por mês). Esse é

um procedimento-padrão utilizado para avaliar o comportamento alimentar e o consumo habitual de crianças (GORAN, 1998; BIRÓ *et al.*, 2002). As mães são solicitadas a relatar o consumo habitual de vários alimentos pelas suas crianças, com o auxílio de um álbum de alimentos e de medidas para estimar o tamanho da porção de cada alimento (KATAMAY *et al.*, 2007). A análise quantitativa do consumo de macro e micronutrientes, incluindo o consumo de n-3 PUFAs, foi calculada com o NutriBase® *software* (Versão NB7 Network) (Phoenix, AZ, USD).

Índice de Massa Corporal (IMC)

O IMC foi calculado como peso em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado (kg/m^2). 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). A altura foi medida com a criança em pé, descalça, com a utilização de um estadiômetro com escala de 1mm, da marca Perspective Enterprises (PE-AIM-101, Portage, Michigan). Essas medidas foram realizadas por pesquisadores assistentes treinados, durante a visita ao laboratório.

6.1.3 Variável desfecho

Neste estudo, o desfecho estudado foi:

- a) ***Children's Eating Behavior Questionnaire (CEBQ)*** (WARDLE *et al.*, 2001) -
Esse instrumento é um questionário aplicado aos pais, os quais avaliam oito

dimensões do estilo de comer das crianças (“resposta à comida”, “prazer em comer”, “resposta à saciedade”, “ingestão lenta”, *fussiness* (“seletividade alimentar”), “sobreingestão emocional”, “subingestão emocional” e “desejo de beber”). Esse instrumento com 35 itens é classificado em uma escala de cinco pontos (“nunca”, “raramente”, “às vezes”, “muitas vezes” e “sempre”) (*scored* 0-4). Para este estudo, as oito dimensões foram utilizadas como desfechos. Esse instrumento fornece uma medida útil do estilo de comer na investigação sobre os primeiros precursores da obesidade ou dos transtornos alimentares.

6.1.4 Aspectos éticos

A aprovação do projeto MAVAN foi obtida por médicos obstetras, os quais realizaram os partos nos hospitais de estudo, e pelos Conselhos de Ética Institucionais dos hospitais e das universidades afiliadas: *McGill University and l'Université de Montréal: the Royal Victoria Hospital, Jewish General Hospital, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, St. Joseph's Hospital e McMaster University*, Hamilton, Ontário, Canadá. O projeto MAVAN foi aprovado pelo *Research Ethical Board* do *Douglas Mental Health Research Institute* (n° 03/45) e tem sido realizado de acordo com os padrões éticos estabelecidos na Declaração de Helsinki, 1964, e suas alterações posteriores. Tem sido obtido o consentimento informado dos participantes.

6.1.5 Análises estatísticas

Os dados foram digitados e analisados no programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 22.0 (SPSS Inc., IBM Company, Chicago, EUA). Análises estatísticas descritivas foram realizadas comparando crianças nascidas com RCIU e sem RCIU (incluindo sexo, idade materna ao nascimento, tabagismo materno durante a gestação, escolaridade materna e renda familiar, duração do aleitamento materno exclusivo e total, IMC aos 48 meses de idade, consumo de n-3 PUFAs aos 48 meses e dimensões do comportamento alimentar do CEBQ aos 72 meses), utilizando teste *t de Student* (para variáveis contínuas) e teste Qui-Quadrado (para variáveis categóricas).

A análise principal seguiu o modelo proposto por Holmbeck (2002), que consiste em um modelo de regressão linear (*General Linear Model* - GLM). As variáveis incluídas foram: RCIU (categórica) e o consumo de n-3 PUFAs aos 48 meses medido pelo QFA (contínua); e o resultado/desfecho foi o comportamento alimentar aos 72 meses avaliado pelo CEBQ. Interações foram testadas (n-3 PUFAs *vs.* RCIU; n-3 PUFAs *vs.* sexo e n-3 PUFAs *vs.* RCIU *vs.* sexo). O consumo de n-3 PUFAs foi centralizado antes de se realizar a análise de regressão (centralização é realizada subtraindo a média da amostra a partir dos escores do indivíduo na variável). A análise do CEBQ foi ajustada para IMC em razão da importante associação entre o IMC e o comportamento alimentar (Jacobi, Schmitz e Agras, 2008); (Finistrella *et al.*, 2012).

Em todas as análises, foi considerado o nível de significância de 5%.

6.2 ESTUDO 2

Este estudo integra uma coorte prospectiva comunitária (Programa de Transtornos de Ansiedade na Infância e Adolescência – projeto PROTAIA), de Porto Alegre, RS. Detalhes sobre esta coorte podem ser encontrados em (SALUM *et al.*, 2011).

Este estudo compreendeu uma subamostra de adolescentes e adultos jovens do projeto PROTAIA, em que os participantes foram recrutados.

6.2.1 Projeto PROTAIA (Programa de Transtornos de Ansiedade na Infância e Adolescência)

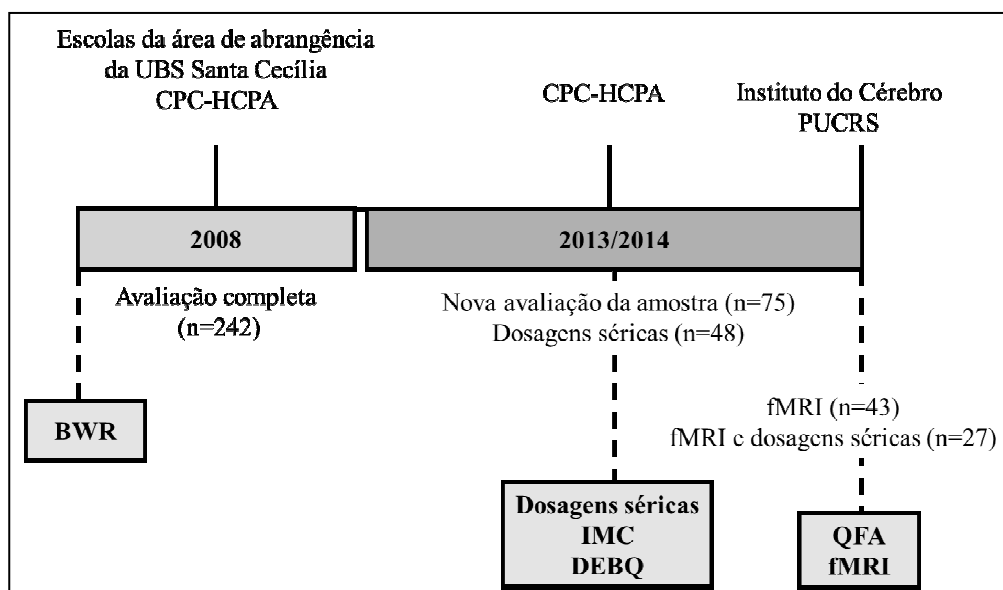
Os participantes do projeto PROTAIA são provenientes de uma amostra comunitária selecionada a partir de seis escolas pertencentes à área de atendimento da Unidade Básica de Saúde Santa Cecília. Em 2008, crianças e adolescentes que estudavam nessas escolas foram convidados para participar do projeto PROTAIA, que incluiu avaliação psiquiátrica e nutricional (SALUM *et al.*, 2011).

De um total de 242 participantes que completaram a avaliação em 2008, 229 foram elegíveis (foram excluídos seis por retardo mental e sete por parentesco com outro participante) para participar de uma nova avaliação em 2013/2014. Nesse período, planejou-se realizar uma reavaliação mais detalhada em aproximadamente 30% da amostra elegível, considerando que essa coleta configurou a quarta etapa de um estudo de seguimento longo (conforme sugerido por Barbieri *et al.*, 2006).

Essa reavaliação incluiu: diagnóstico psiquiátrico, avaliação antropométrica e do comportamento alimentar, coleta de sangue e saliva para extração do ácido desoxirribonucleico (DNA) e avaliação bioquímica e avaliação com neuroimagem funcional. Setenta e cinco participantes compareceram à coleta de dados no Centro de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CPC-HCPA) e 43 realizaram a ressonância magnética funcional (fMRI) no Instituto do Cérebro da PUCRS. Maiores detalhes sobre a reavaliação podem ser verificados no estudo de Dalle Molle (2014).

Entre a diversidade de questionários aplicados aos participantes na reavaliação do projeto PROTAIA, há um Questionário de Frequência Alimentar (QFA) (QFA-PortoAlegre) (HENN *et al.*, 2010) e o DEBQ (*Dutch Eating Behavior Questionnaire*) (VAN STRIEN *et al.*, 1986) (Figura 4). Para este estudo, foram utilizados dados de 48 adolescentes e adultos jovens que participaram da reavaliação e apresentaram dados completos de dosagens séricas de DHA e EPA; desses, 27 participantes apresentaram dados completos de fMRI.

Figura 4. “Linha do tempo” que ilustra cada momento deste estudo, dentro do projeto PROTAIA, bem como a avaliação do BWR, as dosagens séricas, a avaliação antropométrica, a aplicação do QFA, DEBQ e neuroimagem funcional.



BWR = *Birth weight ratio* ou razão de crescimento fetal, IMC = índice de massa corporal, DEBQ = *Dutch Eating Behavior Questionnaire* ou questionário holandês de comportamento alimentar, QFA = Questionário de Frequência Alimentar, fMRI = *Functional magnetic resonance imaging* ou ressonância magnética funcional.

O diagnóstico psiquiátrico dos participantes foi realizado por meio de dois instrumentos aplicados por estudantes de medicina e psicologia capacitados para tal atividade e revisados por um psiquiatra da infância e da adolescência: (a) entrevista semiestruturada *Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version* (K-SADS-PL) (KAUFMAN *et al.*, 1997), realizada com os adolescentes; e (b) versão brasileira do instrumento MINI (*International Neuropsychiatric Interview*) (AMORIM, 2000), utilizada nos maiores de 18 anos.

A classificação socioeconômica foi com base nos critérios da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), que classifica a condição socioeconômica conforme pontuação obtida de acordo com a posse de determinados itens e com o grau

de instrução do chefe da família em: Classe A - 35 a 46; Classe B - 23 a 34; Classe C - 14 a 22; Classe D - 8 a 13 e Classe E - 0 a 7.

6.2.2 Variáveis preditoras

Para este estudo, foram utilizadas como variáveis preditoras:

a) Crescimento fetal – Baseou-se na razão de crescimento fetal (*Birth weight ratio* - BWR), que consiste na divisão do peso ao nascer do indivíduo pela média do peso ao nascer para a idade gestacional, de acordo com uma curva de referência sexo-específica (PEDREIRA *et al.*, 2011). Foram considerados com RCIU os indivíduos do tercil inferior da distribuição amostral do BWR. O peso ao nascer e a idade gestacional foram obtidos de forma retrospectiva pela memória materna e, quando possível, confirmados na caderneta de saúde da criança. Estudos demonstraram que a memória materna é confiável para dados como o peso ao nascer, mesmo em uma amostra de adolescentes (BURNS *et al.*, 1987; CASEY *et al.*, 1992).

b) Consumo de n-3 PUFAs, foi com base:

b.1) QFA semiquantitativo adaptado do QFA-PortoAlegre, previamente desenvolvido e validado para adolescentes e adultos (HENN *et al.*, 2010). O instrumento original contém 135 alimentos, aos quais foram incluídos outros cinco itens fontes de ácidos graxos (peixe fresco branco, peixe fresco oleoso, óleo para temperar saladas, linhaça e cápsula de óleo). Esse QFA avalia o consumo retrospectivo do último ano, por meio da frequência (vezes por dia/por

semana/por mês ou por ano) e quantidade (tamanho da porção) consumida, relatadas pelos participantes.

Para determinar a quantidade em gramas (g) ou mililitros (mL) das porções preestabelecidas pelo QFA-PortoAlegre, utilizaram-se os valores fornecidos pelos autores do instrumento (HENN *et al.*, 2010). Porções/medidas caseiras relatadas pelos participantes diferentes das preestabelecidas foram determinadas pela Tabela de Avaliação do Consumo Alimentar em Medidas Caseiras (PINHEIRO *et al.*, 2005).

As frequências e as quantidades consumidas relatadas pelos participantes foram convertidas em equivalentes diários: [número de vezes/número de dias*(quantidade*valor da medida caseira)]. Esses dados foram digitados e calculados no Excel. Neste estudo, para cada item alimentar, calcularam-se o valor dos nutrientes e o valor energético total (em kcal).

Para obter a composição nutricional dos alimentos, utilizaram-se os valores fornecidos pelos autores do QFA-PortoAlegre, provenientes em sua maioria da tabela americana (*United States Department of Agriculture - USDA*), seguido pelas tabelas brasileiras (PHILIPPI, 2002; PINHEIRO *et al.*, 2005). Utilizou-se a tabela americana de Composição de Alimentos (*USDA - National Nutrient Database for Standard Reference Release 26*), para obter os tipos de ácidos graxos investigados neste estudo, por possuir maior disponibilidade de valores desses ácidos. Para os itens sem substitutos equivalentes na tabela americana, como nhoque de batata, legumes empanados fritos, pastel/coxinha/risoles/croquete (fritos), pastelão/empadão/ quiche, legumes variados, salada misturada, aipim frito, bolinho de arroz, capuccino, sushi,

brigadeiro/negrinho/doce com chocolate, elaborou-se a receita e, a partir da busca por seus ingredientes, foi possível obter a composição pela USDA.

A estimativa do consumo de cada nutriente foi consolidada com base no cálculo de que o total de nutriente de um alimento equivale ao número de porções desse alimento multiplicado pela frequência de ingestão diária do alimento e multiplicada pela proporção do nutriente em cada porção. Foi criada uma sintaxe para construção desse cálculo no programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA®).

b.2) dosagens séricas - Os participantes forneceram material biológico (sangue) para as análises bioquímicas. As coletas foram realizadas pela manhã, após um jejum de 12 horas, por um profissional habilitado do CPC-HCPA. As amostras de sangue foram acondicionadas em recipiente refrigerado e transportadas até a Unidade de Análises Moleculares e de Proteínas (UAMP) do HCPA. Na sequência, as amostras foram centrifugadas a 4000 rpm durante 10 min. Os soros obtidos foram separados em alíquotas e estocados a - 80° C para posterior processamento.

As alíquotas de soro foram transportadas a - 80° C para o Laboratório de Bioquímica Nutricional (LABIN) da Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG. Os lipídios foram extraídos como o recomendado por Folch, Lees e Sloane Stanley (1957) e saponificados e esterificados tal o recomendado por Hartman e Lago (1973). A identificação dos ésteres metílicos de ácidos graxos foi feita por cromatografia gasosa utilizando o modelo CG-17A Detector de Chama (FID), marca Shimadzu. Para registro e análise dos cromatogramas, o aparelho foi acoplado a um microcomputador, utilizando-se o programa GC Solution. Os

compostos foram separados e identificados em uma coluna capilar Carbowax (30 m x 0,25 mm). Para a separação cromatográfica, 1 µL de amostra foi injetado com auxílio de seringa de 10 µL (Hamilton®) em sistema Split = 5. O gás nitrogênio foi usado como carreador com velocidade linear programada para 37,8 cm/s. As temperaturas do injetor e do detector foram controladas isotérmicas em 220°C e 240°C. A temperatura inicial da coluna foi de 200°C (mantida por 2 min), aumentando em 4°C por minuto até atingir 240°C, totalizando 20 min de análise. O fluxo do gás de arraste na coluna foi de 1,0 mL/min. A identificação dos compostos foi realizada por meio do tempo de retenção do padrão correspondente (EPA e DHA).

Índice de Massa Corporal (IMC)

O IMC foi calculado como peso em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado (kg/m^2). O peso foi aferido em uma balança digital eletrônica, com capacidade de 180 kg e precisão de 100 g marca Filizola®. A estatura foi medida utilizando um estadiômetro fixo com precisão de 1 mm da marca Harpenden®. As três medidas foram realizadas em duplicata, sendo adotado o valor médio e de acordo com a metodologia descrita no manual de orientações para coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN (BRASIL, 2011). Todas as medidas antropométricas foram realizadas no turno da manhã, por pesquisadores capacitados.

6.2.3 Variável desfecho

Neste estudo, o desfecho estudado foi:

a) *Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ)* (VAN STRIEN *et al.*, 1986) -

Esse instrumento é autoaplicativo, contém 33 itens e avalia o comportamento alimentar com base em três subescalas: “ingestão emocional” (13 itens), “ingestão externa” (10 itens) e “ingestão restritiva” (10 itens). As respostas são com base em uma escala de cinco pontos, em que um significa “nunca” e cinco “muito frequentemente” (Anexo A). Um resultado elevado em uma das subescalas implica em uma tendência a reagir aos alimentos (atitude) que se traduz no estilo alimentar. Esse questionário pode ser facilmente preenchido por adolescentes (SNOEK, ENGELS, *et al.*, 2007), foi validado para o português (VIANA e LOURENÇO, 2003), traduzido para a população brasileira (ALMEIDA, LOUREIRO e SANTOS, 2001) e utilizado recentemente em uma amostra de universitárias paulistas (MAGALHÃES e MOTTA, 2012).

Neuroimagem funcional

Todos os participantes que compareceram à avaliação no CPC-HCPA foram convidados a participar do exame de neuroimagem funcional. Após contato telefônico, verificação dos critérios de exclusão (presença de metais no corpo, tatuagem recente e gestação) e aceite do responsável e, ou, participante, o exame foi agendado no Instituto do Cérebro da PUCRS.

Os participantes foram orientados a comparecer ao local em jejum de no mínimo quatro horas. Em torno de 30 min antes do exame, o participante recebeu um lanche padronizado [uma barra de cereal + um suco de caixinha = 174 kcal, 39g de carboidratos (90% das calorias totais), 0,9 g de proteínas (2% das calorias totais) e 1,6g de lipídeos (8% das calorias totais)].

Aquisição das imagens fMRI

A aquisição das imagens foi realizada em equipamento de 3,0 Tesla (GE Healthcare modelo Signa HDxT), com uso de bobina de crânio de oito canais para recepção do sinal. Foram adquiridas inicialmente imagens estruturais de crânio total em T1, com *voxels* com resolução isotrópica espacial de 1mm³, sendo adquiridas 170 fatias contíguas, com matriz de imagem de 256 x 256 (frequência e fase). Imagens foram do tipo *Inversion Recovery* com TE 2.18ms e TR 6.1ms. A aquisição estrutural foi seguida pela aquisição de imagens funcionais.

A aquisição das imagens de ressonância magnética funcional foi realizada pela aquisição de imagens ecoplanares T2* (EPI) Blood oxygen level-dependent (BOLD), com 26 fatias axiais intercaladas, com uma espessura de corte de 4,0mm e com gap de 0,4mm, FOV 240mm x 240mm e tamanho da matriz de 80 x 64, TE 30ms, TR 2.000ms, ângulo flip de 90°. A tarefa foi dividida em três sessões com 233 volumes, com o tempo de aquisição de 7 min e 46 s cada sessão. Durante o exame, os participantes realizaram uma tarefa/paradigma, descrita a seguir.

Paradigma fMRI - alimentos palatáveis/não palatáveis/itens neutros

Paradigmas em fMRI representam o conjunto de tarefas que o indivíduo deve realizar no momento do exame para identificar as áreas de atividade cerebral (DELLA JUSTINA, 2005; MAZZOLA, 2009).

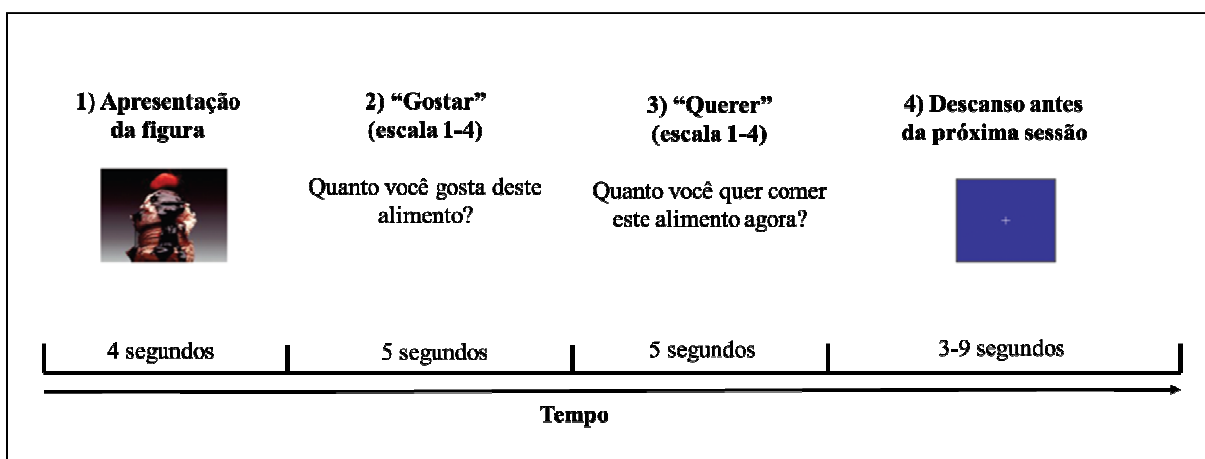
O paradigma utilizado na fMRI foi adaptado do estudo de Page *et al.* (2011), sendo desenhado para avaliar as respostas cerebrais dos indivíduos frente a visualização de imagens de alimentos altamente palatáveis, alimentos não palatáveis e itens neutros (imagens de objetos não relacionados à alimentação). As figuras foram selecionadas de um banco de imagens da Faculdade de Psicologia da UFRGS (DELUCHI, 2014) e do *International affective picture system* (IAPS) (LANG *et al.*, 2008). Um estudo piloto realizado com adolescentes da mesma faixa etária desta pesquisa determinou quais alimentos seriam classificados como altamente palatáveis e não palatáveis.

O paradigma foi criado e apresentado no *software* E-Prime versão 2.0 (*Psychological Software Tools Inc.*) e dividido em três partes (3 fMRI), com duração de aproximadamente 7 min cada, incluindo 21 imagens randomizadas (sete alimentos altamente palatáveis, sete alimentos não palatáveis e sete itens neutros). As três partes resultaram num total de 63 figuras apresentadas.

Cada parte da tarefa foi composta por 21 imagens e foi constituída por: 1) Apresentação da figura de um alimento altamente palatável ou um alimento não palatável ou um item neutro (duração 4 s). 2) Escala do “gostar”: Quanto você gosta deste alimento? (duração 5 s). 3) Escala do “querer”: Quanto você quer comer este alimento agora? (duração 5 s). As escalas dos itens 2 e 3 foram constituídas por respostas que variaram de 1 (nada) a 4 (muito). 4) Ponto de fixação (duração média de 6 s, variando de 3 a 9), configurando o descanso entre

as sessões (Figura 5). Para as figuras dos itens neutros as seguintes perguntas alternativas foram realizadas: “Quanto este objeto é importante para você?” e “Quanto você utiliza este objeto?”.

Figura 5. “Linha do tempo” que ilustra cada sessão realizada do paradigma fMRI - alimentos palatáveis/não palatáveis/itens neutros. Adaptada de Page *et al.* (2011).



Antes da sessão de imagem, os participantes foram familiarizados com o paradigma fMRI por meio de um treino prático em um *notebook*.

Pré-processamento e processamento das imagens fMRI

As imagens foram pré-processadas utilizando o programa *Statistical Parametric Mapping* (SPM, versão 8, *University College London*, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Primeiramente, as imagens foram convertidas de DICOM (formato do *scanner*) para o formato Nifti-1 para o processamento. A fim de compensar as diferenças temporais entre as fatias, foi realizada a interpolação temporal dos dados (*slice-timing correction*) (HENSON *et al.*, 1999; SLADKY *et al.*, 2011). Depois disso, as imagens foram processadas para

corrigir diferenças relacionadas a pequenos movimentos da cabeça durante a aquisição. Cada imagem foi transformada a partir de seis parâmetros de transformação de corpo rígido e, então, um modelo autorregressivo de movimento foi aplicado para corrigir mudanças na posição da cabeça (FRISTON *et al.*, 1996). Quatro participantes foram excluídos em virtude de movimento excessivo durante a fMRI. As imagens corrigidas foram coregistradas com as imagens anatômicas individuais de alta resolução (ASHBURNER e FRISTON, 1997). As imagens anatômicas em alta resolução foram segmentadas em substância cinzenta, substância branca e líquido cefalorraquidiano (CSF) (ASHBURNER e FRISTON, 2005); as imagens da substância cinzenta suavizadas foram transformadas em espaço padrão, utilizando uma transformação de 12 parâmetros e modificação quadrática tridimensional de seis parâmetros (WRIGHT *et al.*, 1995; ASHBURNER e FRISTON, 2000). Os parâmetros para normalização do espaço padrão foram aplicados em ambas as imagens funcionais e anatômicas de cada indivíduo. Após a normalização, os dados funcionais foram suavizados utilizando filtro gaussiano de 8x8x8mm *full width at half maximum* (FWHM) para análises estatísticas (MIKL *et al.*, 2008).

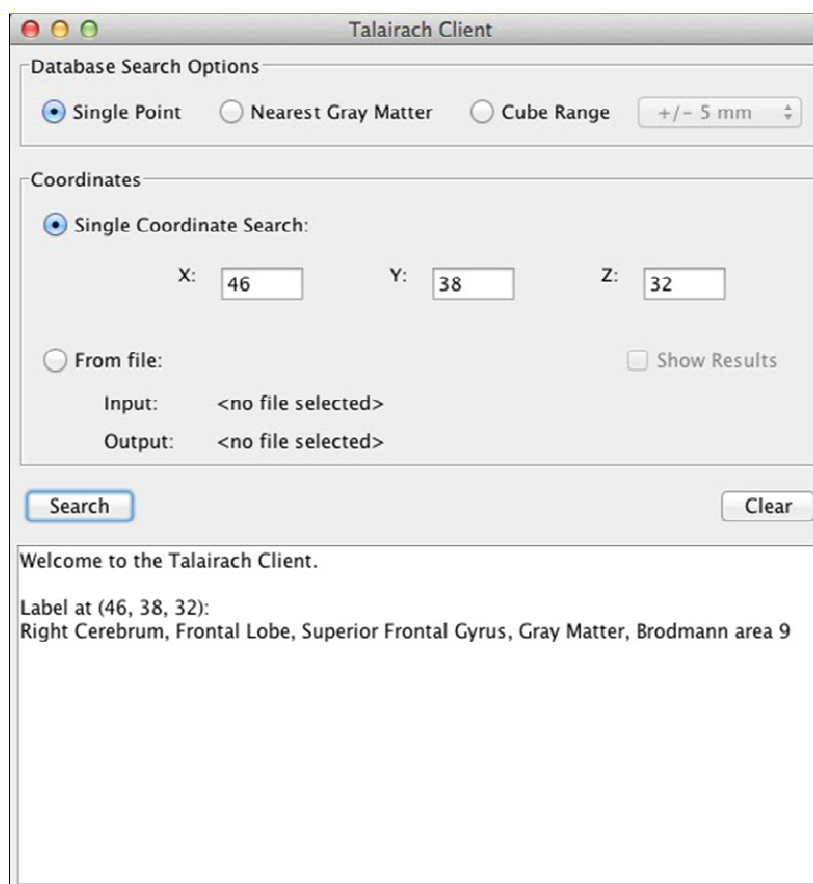
O processamento das imagens também foi realizado no programa SPM. No SPM, a análise de dados de vários sujeitos tipicamente prossegue em duas etapas, utilizando modelos de dois níveis (ASHBURNER *et al.*, 2014). As análises estatísticas de primeiro nível (*first level*), são utilizadas para implementar uma análise intrassujeito. Tipicamente, haverá muitos modelos de primeiro nível, pois há vários sujeitos (POLDRACK *et al.*, 2011; ASHBURNER *et al.*, 2014). Nessa etapa, são consideradas todas as informações sobre as

diferentes condições/contrastes, o tempo de início (*onsets*) e a duração para todos os *scans* combinados do sujeito (SPM 8 Processing Manual). Os modelos de primeiro nível podem ser utilizados para produzir um resumo adequado dos dados que serão utilizados para as análises de segundo nível (*second level*) (ASHBURNER *et al.*, 2014).

O segundo nível leva em consideração as estimativas dos parâmetros específicos do sujeito e as estimativas de variância do primeiro nível (POLDRACK *et al.*, 2011). Trata-se de uma análise de grupo (ASHBURNER *et al.*, 2014). Neste estudo, o segundo nível foi utilizado para verificar as ativações cerebrais, tendo como desfecho a ativação cerebral e como preditores os níveis séricos de DHA e os valores de crescimento fetal (BWR). Foram considerados três tipos de contrastes, os mesmos utilizados no primeiro nível intitulados alimentos palatáveis>itens neutros, alimentos palatáveis>alimentos não palatáveis e alimentos não palatáveis>itens neutros. Esses contrastes foram definidos de acordo com o paradigma fMRI realizado. A análise estatística utilizada foi uma regressão múltipla (*family-wise error* – FWE, corrigido para comparações múltiplas com um $p < 0,05$).

Para identificar a nomenclatura anatômica das áreas cerebrais ativadas, as coordenadas encontradas pela análise do segundo nível (SPM) foram inseridas manualmente e dispostas em X, Y, Z na interface do *Talairach Client* (<http://www.talairach.org/>) como exemplificado na Figura 6.

Figura 6: Identificação das áreas cerebrais ativadas de acordo com as coordenadas da ativação fornecidas pela análise de segundo nível (SPM) na interface do *Talairach Client*.



6.2.4 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi cadastrado na Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA (GPPG) (número CAAE 5278112500005327, número do protocolo no GPPG 12-0254), estando em conformidade com as regulamentações vigentes no âmbito da pesquisa envolvendo seres humanos, em especial a Resolução 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, e suas resoluções complementares, além das normas e regulamentos da própria instituição. Os participantes maiores de 18 anos, e os menores e seus respectivos pais ou responsáveis, foram informados e esclarecidos acerca dos

objetivos da pesquisa e consentiram participar assinando o termo de consentimento livre e esclarecido. Foi garantido o sigilo com relação à identidade, privacidade e confidencialidade dos dados obtidos.

6.2.5 Análises estatísticas

Os dados foram digitados e analisados no programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 22.0 (SPSS Inc., IBM Company, Chicago, EUA). Análises estatísticas descritivas foram realizadas comparando características dos indivíduos que participaram e não participaram deste estudo na nova avaliação do projeto PROTAIA, ocorrida em 2013/2014 (incluindo: sexo, cor da pele, escolaridade materna e nível socioeconômico, peso ao nascer e IMC). Essas análises também foram realizadas para comparar os indivíduos conforme a presença ou ausência de RCIU ao nascer (incluindo além das características citadas anteriormente: ansiedade, idade, escore Z do IMC, dosagens séricas de DHA e EPA, consumo habitual de DHA e EPA e dimensões do comportamento alimentar do DEBQ), utilizando teste Qui-Quadrado (para variáveis categóricas) e teste *t de Student* (para variáveis contínuas).

A análise principal seguiu o modelo proposto por Holmbeck (2002), que consiste em um modelo de regressão linear (*General Linear Model* - GLM). As variáveis incluídas foram: RCIU (categórica) e a concentração sérica de DHA (contínua); e o resultado/desfecho foi o comportamento alimentar avaliado pelo DEBQ. A análise do DEBQ foi ajustada para escore Z do IMC, já que foi encontrada diferença significativa entre os grupos (com RCIU, sem RCIU) nessa variável na análise preliminar de dados.

Em todas as análises, foi considerado o nível de significância de 5%

7 RESULTADOS

7.1 ESTUDO 1

Participaram do estudo 40 meninas e 35 meninos. A média \pm EP do consumo de n-3 PUFA's aos 48 meses nessa amostra foi de 2,84 \pm 0,69 (g) crianças sem RCIU e 2,17 \pm 0,41 (g) para crianças com RCIU (Teste t de Student, p=0,495). Não houve diferenças estatisticamente significativas em várias outras possíveis variáveis de confusão entre indivíduos com RCIU e sem RCIU (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos participantes do estudo de acordo com a presença ou ausência de RCIU.

Características da amostra	Não RCIU (n= 49)	RCIU (n=26)	p
Meninos (%)	24 (49,0%)	11 (42,3%)	0,633§
Idade materna no nascimento (anos)	29,27 \pm 0,70	28 \pm 1,11	0,315*
Tabagismo materno durante a gestação (%)	7 (16,7%)	4 (15,4%)	1,000§
Educação materna inferior a 10 anos de estudo (%)	5 (10,6%)	1 (4,2%)	0,656§
Renda familiar inferior LICO (%)	19 (40,4%)	7 (26,9%)	0,312§
Aleitamento materno exclusivo (semanas)	11,04 \pm 1,41	8,32 \pm 1,92	0,259*
Duração total do aleitamento materno (semanas)	28,84 \pm 2,88	23,84 \pm 4,32	0,844*
Índice de massa corporal (kg/m ²) aos 48 meses	15,98 \pm 0,22	16,01 \pm 0,55	0,946*
Consumo de n-3 PUFA's aos 48 meses	2,84 \pm 0,69	2,17 \pm 0,41	0,495*

§Teste Qui-Quadrado Teste *t de Student*. Dados expressos em frequências absolutas (n) e relativas (%), ou média \pm EP. LICO = *Low income cut off* (STATISTICS CANADA, 2005). RCIU= restrição de crescimento intrauterino.

Também não houve correlação entre o consumo de n-3 PUFAs aos 48 meses e o comportamento de “seletividade alimentar” aos 72 meses ($r=-0,212$, $p=0,09$). Não foram observados efeitos ou interações nos domínios “resposta à saciedade”, “ingestão lenta”, “resposta à comida”, “prazer em comer”, “desejo de beber”, “subingestão e sobreingestão emocional” do CEBQ ($p>0,05$) (Tabela 2). O modelo de regressão linear (GLM) predizendo o domínio “seletividade” aos 72 meses evidenciou uma interação significativa entre n-3 PUFAs e *status* da RCIU (sim/não) [Wald=8,516; df=1; e $p=0,004$] com efeitos principais da RCIU [Wald=4,397; df=1; e $p=0,036$] e o consumo de n-3 PUFAs [Wald=11,910; df=1; e $p=0,001$], Tabela 2 e Figura 7; ou seja, para esse domínio, em indivíduos com RCIU, quanto maior o consumo de n-3 PUFAs, menor o escore no domínio “seletividade” ($B=-0,250$; IC=-0,418 a -0,082; e $p=0,004$). O IMC da criança foi uma covariável significativa do modelo ($B=-0,148$; e $p=0,005$).

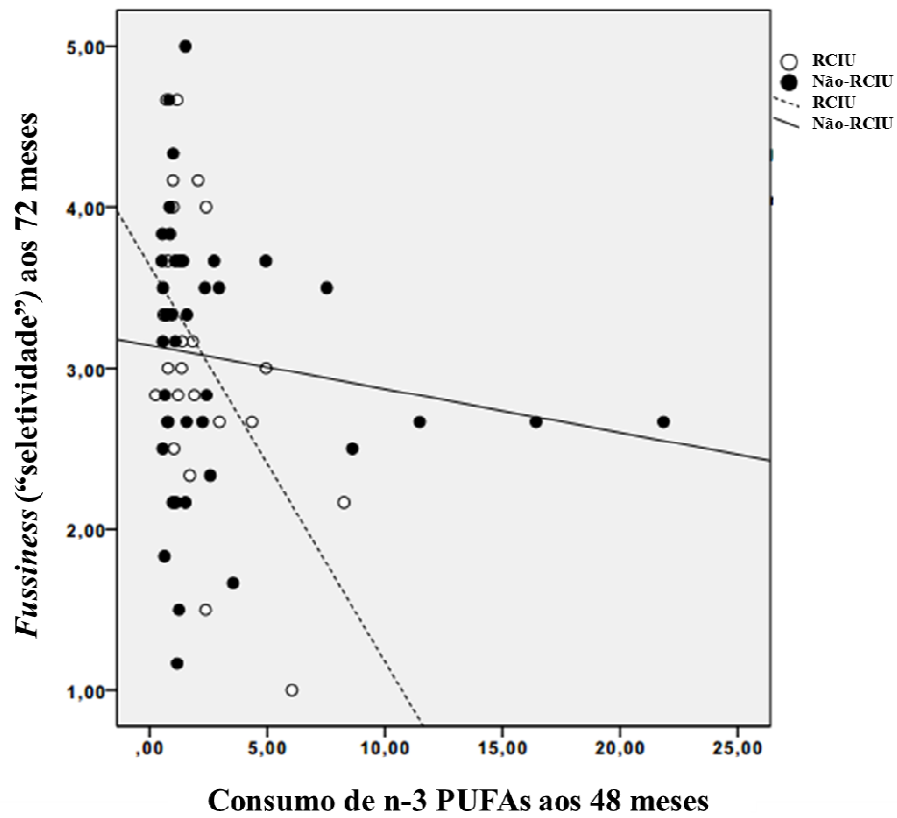
Ao considerar o sexo como outra variável nos modelos GLM, os resultados permaneceram os mesmos como descritos anteriormente (dados não mostrados). Além disso, ao repetir a análise utilizando o consumo de gorduras saturadas ou monoinsaturadas aos 48 meses como um preditor, a interação entre o n-3 PUFAs e o *status* de RCIU não foi encontrada [$p=0,46$ e $p=0,38$, respectivamente], demonstrando que o efeito é específico para o consumo de n-3 PUFAs e não para outras gorduras. Além disso, utilizando dados de 48 meses do domínio “seletividade” do CEBQ como desfecho, também não houve interação entre o n-3 PUFAs e a RCIU [Wald=1,352; df=1; e $p=0,245$], sugerindo que o consumo de n-3 PUFAs é protetor para o desenvolvimento de “seletividade” mais tarde em crianças com RCIU durante a infância.

Tabela 2. Domínios do CEBQ de acordo com a presença ou ausência de RCIU.

CEBQ	Não RCIU	RCIU	p	GLM			
				RCIU		n-3 PUFAs	Interação p
Resposta à saciedade	2,93±0,10	3,11±0,13	0,305*	<i>B (IC)</i> <i>p</i>	0,393 (-0,116; 0,902) 0,131	0,021 (-0,028; 0,070) 0,905	0,516
Ingestão lenta	2,95±0,13	3,03±0,17	0,724*	<i>B (IC)</i> <i>p</i>	0,134 (-0,523; 0,791) 0,689	0,006 (-0,057; 0,070) 0,964	0,936
Resposta à comida	2,22±0,13	2,31±0,16	0,663*	<i>B (IC)</i> <i>p</i>	-0,103 (-0,723; 0,517) 0,745	-0,018 (-0,078; 0,042) 0,896	0,811
Prazer em comer	3,45±0,11	3,36±0,15	0,636*	<i>B (IC)</i> <i>p</i>	-0,441 (-0,983; 0,100) 0,110	-0,005 (-0,057; 0,047) 0,337	0,281
Desejo de beber	2,83±0,15	2,64±0,16	0,430*	<i>B (IC)</i> <i>p</i>	-0,131 (-0,877; 0,615) 0,730	0,011 (-0,061; 0,082) 0,505	0,397
Subingestão emocional	2,84±0,11	2,72±0,17	0,517*	<i>B (IC)</i> <i>p</i>	-0,237 (-0,810; 0,336) 0,418	0,024 (-0,031; 0,079) 0,603	0,992
Sobreingestão emocional	1,77±0,11	1,74±0,14	0,872*	<i>B (IC)</i> <i>p</i>	-0,318 (-0,835; 0,198) 0,227	-0,005 (-0,055; 0,044) 0,561	0,476
Seletividade (<i>fussiness</i>)	3,10±0,13	2,96±0,18	0,531*	<i>B (IC)</i> <i>p</i>	0,583 (0,038; 1,128) 0,036	-0,022 (-0,075; 0,030) 0,001	0,004

Teste *t de Student*. Dados expressos em média±EP. RCIU = restrição de crescimento intrauterino.

Figura 7: Interação entre a RCIU e o consumo de n-3 PUFA (centralizado) aos 48 meses no domínio *fussiness* (“seletividade”), aos 72 meses.



7.2 ESTUDO 2

Participaram desse estudo 48 adolescentes/adultos jovens. Algumas características desses indivíduos que participaram da nova avaliação do projeto PROTAIA, ocorrida em 2013/2014, e daqueles que não participaram nesse período, estão comparadas na Tabela 3. Não foram encontradas diferenças significativas, sugerindo que esses indivíduos que participaram em 2013/2014 têm características semelhantes aos que não participaram, sendo, portanto, representativos da amostra de 2008.

Tabela 3. Características dos indivíduos que participaram e não participaram desse estudo na nova avaliação do projeto PROTAIA, ocorrida em 2013/2014.

Características da amostra	Não participaram (n=194)	Participaram (n=48)	p
Sexo masculino (%)	54 (29,5%)	17 (35,4%)	0,483§
Cor da pele branca (%)	133 (71,1%)	27 (57,4%)	0,081§
Escolaridade materna (≤ 8 anos) (%)	37 (34,9%)	12 (42,9%)	0,510§
Escore ABEP	2,32±0,02	2,49±0,13	0,237
Peso ao nascer (gramas)	3130,29±45,75	3144,78±90,36	0,882
Índice de massa corporal (kg/m ²)	21,15±0,32	20,85±0,56	0,656

§Teste Qui-Quadrado e Teste *t de Student*. Dados expressos em frequências absolutas (n) e relativas (%), ou média±EP. ABEP = Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa.

7.2.1 Características dos participantes

Dos 48 participantes desse estudo, um não soube informar os dados de nascimento (peso e idade gestacional), então 47 participaram das demais análises, totalizando 31 meninas e 16 meninos. A média±EP da concentração sérica de DHA nessa amostra foi de 4,25±0,34 (µg/g) para os indivíduos sem RCIU e 3,74±0,32 (µg/g) para os com RCIU (Teste *t de Student*, p=0,37). Não houve diferenças significativas em

outras possíveis variáveis de confusão entre indivíduos com RCIU e sem RCIU (Tabela 4). Conforme o esperado, somente o grupo com RCIU apresentou médias de peso ao nascer e do escore Z do IMC menores em relação ao grupo sem RCIU ($p < 0,0001$ e $p = 0,046$, respectivamente).

Tabela 4. Características dos indivíduos que participaram desse estudo conforme a presença ou a ausência de RCIU.

Características da amostra	Não RCIU (n=33)	RCIU (n=14)	p
Sexo masculino (%)	12 (36,4%)	4 (28,6%)	0,74§
Cor da pele branca (%)	20 (60,6%)	7 (53,8%)	0,75§
Escolaridade materna (≤ 8 anos) (%)	10 (50%)	2 (25%)	0,40§
Ansiosos (%)	13 (39,4%)	9 (64,3%)	0,20§
Idade (anos)	17,89±0,42	17,18±0,66	0,37
Escore ABEP	2,5±0,16	2,5±0,23	1,0
Peso ao nascer (g)	3374,85±95,56	2636,43±107,92	<0,0001
Índice de massa corporal (IMC) (kg/m ²)	23,51±0,72	21,06±1,15	0,073
Escore Z do IMC	0,59±0,19	-0,14±0,30	0,046
Concentração sérica de DHA (µg/g)	4,25±0,34	3,74±0,32	0,37
Concentração sérica de EPA (µg/g)	4,75±0,32	3,82±0,37	0,11
Consumo de DHA (g)	0,14±0,04	0,10±0,05	0,59
Consumo de EPA (g)	0,06±0,02	0,06±0,03	0,93

§Teste Qui-Quadrado e Teste t de Student. Dados expressos em frequências absolutas (n) e relativas (%), ou média±EP. ABEP = Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa.

7.2.2 Comportamento alimentar

O modelo de regressão linear (GLM) predizendo o domínio “ingestão externa” evidenciou uma interação significativa entre a concentração sérica de DHA e o *status* da RCIU (sim/não) [Wald=5,845; df=1; e p=0,016], com efeitos principais da RCIU [Wald=6,146; df=1; e p=0,013] e o DHA [Wald=1,404; df=1; e p>0,05], Tabela 5 e Figura 8; ou seja, para esse domínio, em indivíduos com RCIU, quanto mais DHA, menor o escore no domínio “ingestão externa” (B=-3,597; IC=-6,514 a -0,681; e p=0,016).

Ao considerar o sexo como outra variável nos modelos GLM, os resultados permaneceram os mesmos como descritos anteriormente (dados não mostrados).

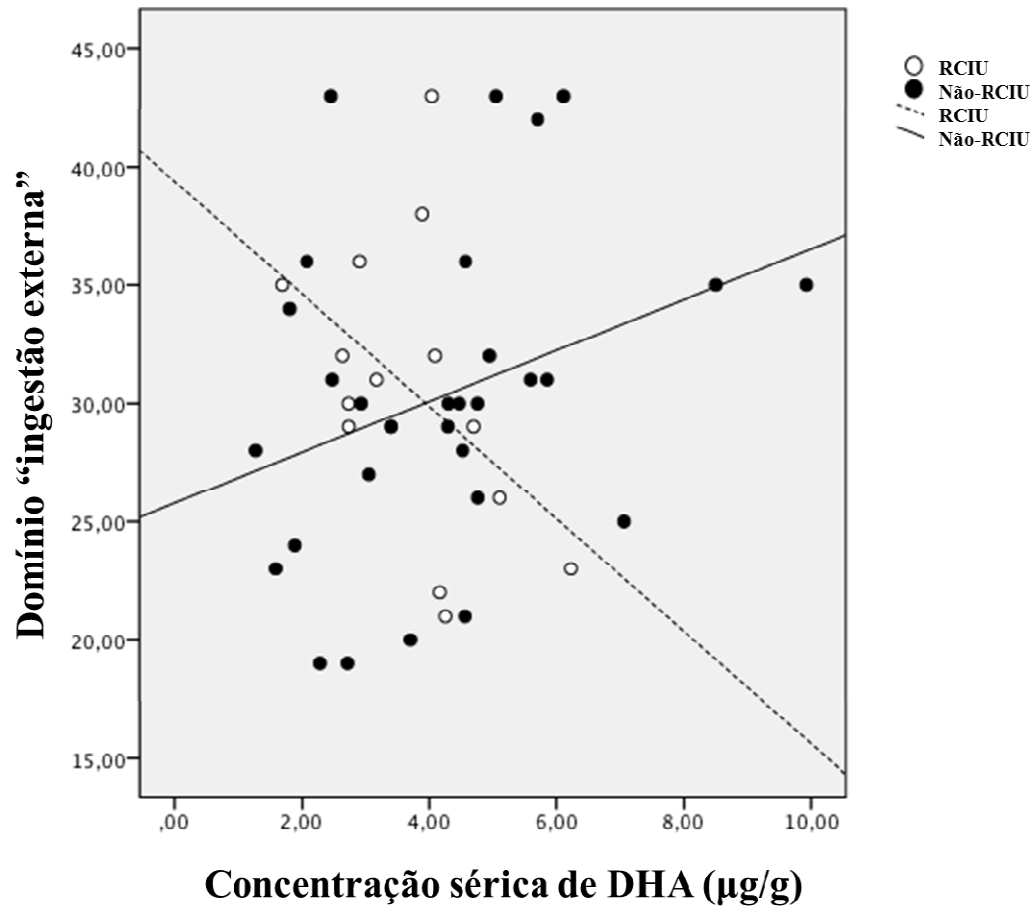
Não foi observado efeito ou interação no domínio do DEBQ “Ingestão Emocional” [Wald=1,877; df=1; e p=0,171] com efeitos principais da RCIU [Wald=2,934; df=1; e p=0,087] e o DHA [Wald=0,520; df=1; e p=0,471], enquanto o domínio “ingestão restritiva” quase alcançou significância estatística [Wald=3,360; df=1; e p=0,067] com efeitos principais da RCIU [Wald=6,082; df=1; e p=0,014] e o DHA [Wald=5,196; df=1; e p=0,023] (Tabela 5).

Tabela 5. Domínios do DEBQ de acordo com a presença ou ausência de RCIU.

DEBQ	Não RCIU	RCIU	p	GLM			
				RCIU		DHA	Interação p
Ingestão emocional	32,12±2,44	34,57±3,13	0,570*	<i>B (IC)</i> <i>p</i>	21,551 (-3,109; 46,212) 0,087	0,972 (-1,251; 3,195) 0,471	0,171
Ingestão externa	30,12±1,15	30,50±1,68	0,856*	<i>B (IC)</i> <i>p</i>	14,996 (3,140; 26,853) 0,013	0,892 (-0,177; 1,961) 0,236	0,016
Ingestão restritiva	22,09±1,96	26,50±3,39	0,243*	<i>B (IC)</i> <i>p</i>	24,936 (5,118; 44,754) 0,014	-0,637 (-2,423; 1,150) 0,023	0,067

Teste *t de Student*. Dados expressos em média±EP. RCIU = restrição de crescimento intrauterino.

Figura 8: Interação entre a RCIU e a concentração sérica de DHA no domínio “ingestão externa” em adolescentes e adultos jovens.



7.2.3 Neuroimagem funcional

Na fMRI, tendo como desfecho a ativação cerebral e como preditores positivos e negativos, respectivamente, os níveis séricos de DHA e os valores da razão de peso ao nascer (BWR) (0 1 -1), no contraste alimentos palatáveis>itens neutros, foi encontrada ativação cerebral no giro frontal superior direito (X=46; Y=38; Z=32, número de *voxels*=2; e valor de p corrigido=0,034). Para isso, utilizou-se regressão múltipla (FWE corrigido para comparações múltiplas, $p < 0,05$) (Figura 9 e Tabela 6). Nenhuma ativação foi encontrada, utilizando os contrastes alimentos palatáveis>alimentos não palatáveis e alimentos não palatáveis>itens neutros.

Ainda para o contraste alimentos palatáveis>itens neutros, tendo como desfecho a ativação cerebral e como preditor positivo ou negativo apenas os níveis séricos de DHA (0 1 0 ou 0 -1 0), nenhuma ativação foi encontrada. O mesmo ocorreu tendo apenas o BWR como preditor positivo (0 0 1). Entretanto, tendo como desfecho a ativação cerebral e como preditor negativo apenas o BWR (0 0 -1), foi encontrada ativação cerebral no giro frontal superior direito (X=46; Y=38; Z=32, número de *voxels*=2; e valor de p corrigido=0,028), como pode ser visto na Tabela 6. Ao considerar como preditores negativos ambos os níveis séricos de DHA e BWR (0 -1 -1), também foi encontrada ativação na mesma região cerebral (X=46; Y=38; Z=32, número de *voxels*=2; e valor de p corrigido=0,025), como pode ser visto na Tabela 6. Esses resultados de neuroimagem evidenciaram que o BWR é um preditor mais importante, determinando, portanto, a ativação nessa região. Em outras palavras, quanto menor o BWR (indicativo de RCIU) maior a ativação dessa região envolvida em controle de impulsos/tomada de decisão frente à visualização de imagens de alimentos palatáveis.

Figura 9. Área cerebral ativada (giro frontal superior direito) quando maiores os níveis séricos de DHA e menores os valores de BWR, no contraste alimentos palatáveis>itens neutros, utilizando regressão múltipla (FWE corrigido para comparações múltiplas, $p<0,05$).

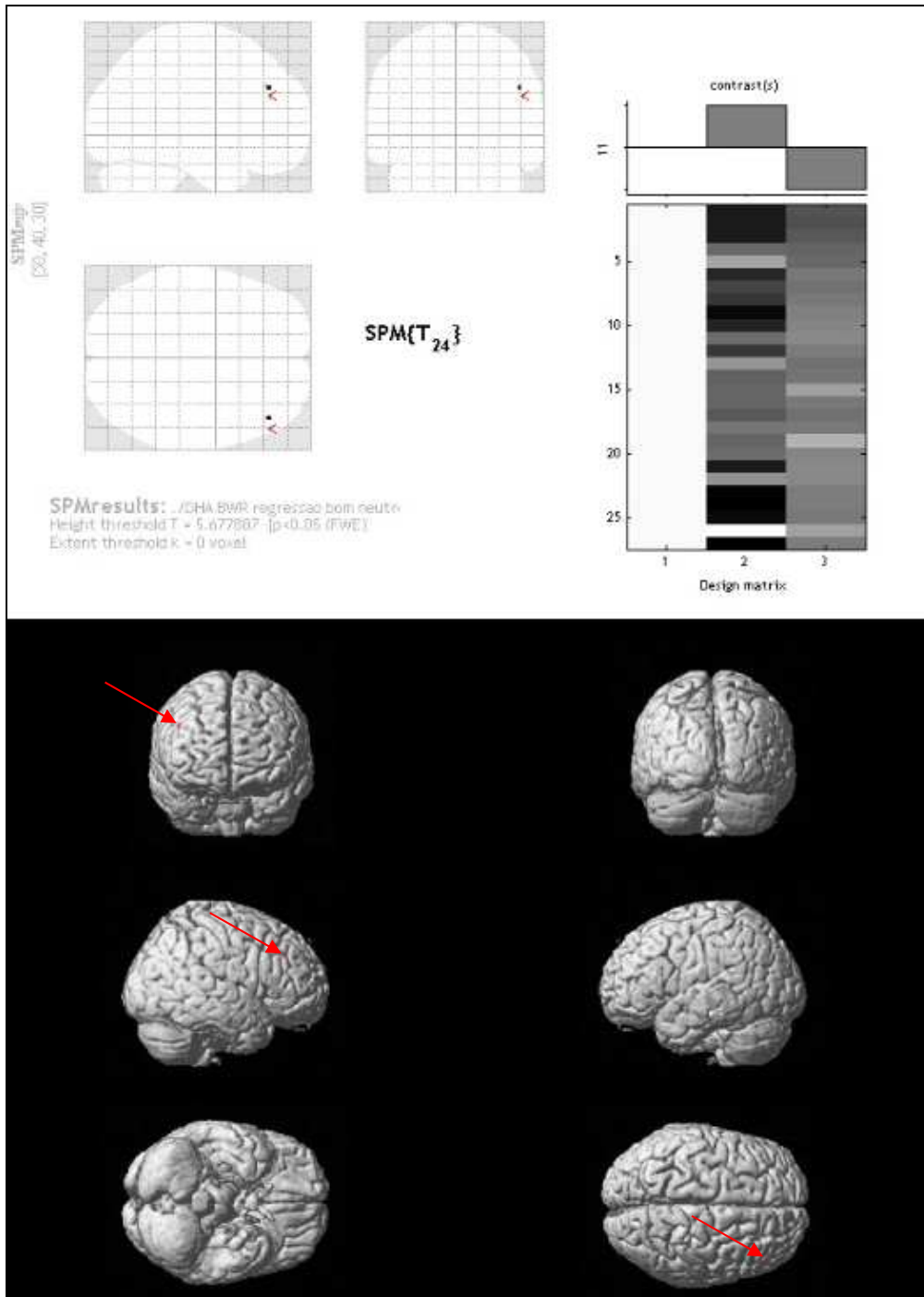


Tabela 6. Ativação cerebral encontrada no contraste alimentos palatáveis>itens neutros, utilizando regressão múltipla (FWE corrigido para comparações múltiplas, $p<0,05$).

Contraste	Preditores	Desfecho	Ativação
Alimentos palatáveis > itens neutros	↑ níveis séricos de DHA ↓ BWR	Ativação cerebral	Giro frontal superior direito (p corrigido=0,034)
	↑ níveis séricos de DHA ou ↓ níveis séricos de DHA		Nenhuma ativação encontrada
	↑ BWR		Nenhuma ativação encontrada
	↓ BWR		Giro frontal superior direito (p corrigido=0,028)
	↓ níveis séricos de DHA ↓ BWR		Giro frontal superior direito (p corrigido=0,025)

8 DISCUSSÃO

Neste trabalho, foi visto em crianças e adolescentes/adultos jovens que o consumo habitual de n-3 PUFAs interage com o crescimento fetal (RCIU) e influencia o comportamento alimentar e aspectos de sua regulação central protegendo os indivíduos nascidos com RCIU de comportamentos inadequados. Embora a restrição de crescimento intrauterino tenha sido um preditor mais importante referente à ativação cerebral frente à visualização de alimentos palatáveis, pode-se dizer que, em nível comportamental, a hipótese desta pesquisa foi confirmada.

No estudo 1, verificou-se uma interação significativa entre o consumo de n-3 PUFAs relatado na infância e o crescimento fetal (RCIU), interferindo na “seletividade alimentar” (*food fussiness*) em crianças aos 72 meses; mais especificamente, um maior consumo de n-3 PUFAs foi associado à diminuição da “Seletividade Alimentar” em crianças nascidas com RCIU.

A “seletividade alimentar” consiste em ser altamente seletivo sobre uma gama de alimentos que são aceitos (WARDLE *et al.*, 2001). *Picky/fussy eaters* refere-se a comportamentos relacionados à alimentação que são normalmente definidos como crianças que consomem limitada ou inadequada variedade de alimentos por rejeitarem uma quantidade substancial de alimentos que são familiares (ou não) para elas e que os pais pensam ser adequados ou necessários para desenvolvimento delas (CARRUTH *et al.*, 1998; JACOBI, SCHMITZ e AGRAS, 2008; DOVEY *et al.*, 2008; DE LAUZON-GUILLAIN *et al.*, 2012).

Comportamentos alimentares, especialmente aqueles associados com a tendência a comer excessivamente, surgem cedo e tem um padrão de continuidade ao longo da vida (ASHCROFT *et al.*, 2008). Entretanto, “resposta à saciedade”, “ingestão lenta”,

“seletividade alimentar” e “subingestão emocional” diminuem ao longo do tempo (ASHCROFT *et al.*, 2008). Estudos utilizando o CEBQ relataram uma associação negativa entre “resposta à saciedade”, “ingestão lenta” e “seletividade alimentar” e o peso corporal nas idades de 7-12 anos (WEBBER *et al.*, 2009) e também aos 4 e 5 anos em pré-escolares canadenses (SPENCE *et al.*, 2011). Além disso, esses traços de apetite *food-avoidant*, além da “subingestão emocional” foram negativamente relacionados ao IMC de crianças com idade média de 9 anos (RODENBURG *et al.*, 2012).

De fato, algumas evidências sugerem que crianças *picky/fussy* “que são difíceis de serem alimentadas” apresentam valores mais baixos de IMC comparadas às não *picky/fussy eaters* (MARCHI e COHEN, 1990; DUBOIS *et al.*, 2007; JANSEN *et al.*, 2012; THARNER *et al.*, 2014). No entanto, o IMC não diferiu significativamente entre *picky eaters* e não *picky eaters* no estudo de Jacobi, Schmitz e Agras (2008). Curiosamente, Finistrella *et al.* (2012) encontraram que crianças com sobrepeso e obesidade foram significativamente mais seletivas que as com peso adequado, o que concordou com outro estudo (CARRUTH e SKINNER, 2000).

Picky eaters também são mais propensos a nascer com baixo peso (< 2.500 g) (DUBOIS *et al.*, 2007). Embora algumas crianças que nasceram com baixo peso possam permanecer com baixo peso durante toda a infância, os mecanismos subjacentes a essa relação são pouco entendidos (REILLY *et al.*, 2005; DUBOIS *et al.*, 2007). É possível que a RCIU programe os mecanismos reguladores do apetite, favorecendo o aparecimento de comportamentos como “seletividade alimentar”, *picky eating*; por sua vez, mantendo posteriormente algumas crianças na menor trajetória de peso.

Picky/fussy eating está associado com formas inadequadas de processamento de informação ambiental como defesas tácteis (SMITH *et al.*, 2005). Além disso, existem evidências de que crianças *picky/fussy* podem consumir mais alimentos doces

(CARRUTH *et al.*, 2004). Isso pode sugerir uma supervalorização do valor hedônico dos alimentos, estimulado pela preferência humana inata por sabores doces (DOVEY *et al.*, 2008). É importante ressaltar que o consumo crônico excessivo de alimentos doces ou palatáveis está associado com aumento no IMC em crianças e adultos (POPKIN e NIELSEN, 2003; MATTES e POPKIN, 2009; FITCH, KEIM e DIETETICS, 2012; SHANKAR, AHUJA E SRIRAM, 2013; MENDOZA, DREWNOWSKI e CHRISTAKIS, 2007).

No estudo de Tharner *et al.* (2014); *fussy eaters* consumiram mais alimentos de confeitarias como *cookies*, e também mais salgadinhos como batata-chips e *fast foods* do que os não *fussy eaters*. Já na pesquisa de Carruth *et al.* (2004) na faixa etária de 15 a 24 meses, cereais doces prontos para comer foram consumidos em maior proporção pelos *picky eaters* em comparação com os não *picky eaters*. Considerando que os *picky eaters* têm significativamente menores escores de variedade e diversidade dietética que os não *picky eaters*, esses hábitos alimentares inadequados podem associar-se com piores resultados antropométricos e metabólicos no futuro. Enquanto o *fussy eating* não representa uma ameaça imediata para a saúde, o consumo de uma dieta pobre em longo prazo pode contribuir para o desenvolvimento de uma variedade de doenças que podem ser prevenidas, como obesidade, câncer, e doenças cardiovasculares (MITCHELL *et al.*, 2013).

Neste estudo, os n-3 PUFAs levam à diminuição de um comportamento alimentar não adaptativo, nomeado “seletividade alimentar”, em crianças que estão em risco de desenvolver um consumo alimentar alterado e obesidade, posteriormente. Várias hipóteses podem ser sugeridas como mecanismos potenciais para explicar esse achado comportamental: a) os n-3 PUFAs modulam o humor (BALANZÁ-MARTÍNEZ *et al.*, 2011) e é possível que as crianças com RCIU sejam de algum modo mais

sensíveis aos efeitos desse nutriente na melhoria do comportamento infantil em geral e durante as refeições; b) em modelos com roedores, a deficiência dietética de longa duração de n-3 PUFAs induz maior liberação de dopamina (DA) e concentração do metabólito (ácido 3,4-diidroxifenilacético - DOPAC) no estriado ventral, mas não no córtex pré-frontal (ZIMMER *et al.*, 2000; MCNAMARA *et al.*, 2008), sugerindo que os n-3 PUFAs diminuem a ativação da via dopaminérgica mesolímbica e aumentem a ativação da via dopaminérgica mesocortical (ZIMMER *et al.*, 2002). Além disso, foi demonstrado que a deficiência de n-3 PUFAs aumenta a sensibilidade à recompensa, impulsividade e o consumo de solução de sacarose em roedores (FRANCÈS *et al.*, 2000; MATHIEU *et al.*, 2008; FERREIRA *et al.*, 2013).

Impulsividade e resposta à recompensa podem estar envolvidas na tendência a comer excessivamente (DAVIS, STRACHAN e BERKSON, 2004; DAVIS *et al.*, 2007; BATTERINK, YOKUM e STICE, 2010; VAN DEN BERG *et al.*, 2011) e isso pode contribuir para o aumento na prevalência de sobrepeso e obesidade (DAVIS, STRACHAN e BERKSON, 2004; DAVIS *et al.*, 2007; BATTERINK, YOKUM e STICE, 2010; VAN DEN BERG *et al.*, 2011; VAN DEN AKKER *et al.*, 2013). Esse fenômeno é observado em adultos (APPELHANS *et al.*, 2011; DAVIS *et al.*, 2009) e crianças (VAN DEN BERG *et al.*, 2011; VERBEKEN *et al.*, 2012; SILVEIRA *et al.*, 2014). Além disso, alta sensibilidade à recompensa está relacionada à maior preferência por alimentos doces e gordurosos, que são positivamente correlacionados com o IMC (DAVIS *et al.*, 2007). Demonstrou-se que alimentos palatáveis, ricos em gordura e açúcar podem significativamente ativar o circuito de recompensa dopaminérgico (BAIK, 2013).

O envolvimento da sensibilidade à recompensa e impulsividade no risco de obesidade é apoiado por estudos de neuroimagem e experimentos neurocognitivos.

Estudos pediátricos relataram aumentada impulsividade e resposta à recompensa em crianças obesas comparadas com os controles de peso adequado em tarefas neurocognitivas, incluindo *stop signal task* (NEDERKOORN, BRAET, *et al.*, 2006), *matching familiar figures task* (BRAET *et al.*, 2007) e *door opening task* (NEDERKOORN, BRAET, *et al.*, 2006). Além disso, impulsividade foi associada com maior peso corporal em crianças obesas (NEDERKOORN *et al.*, 2007; PAULI-POTT *et al.*, 2010a). Recentemente, Graziano, Calkins e Keane (2010) informaram que um melhor controle inibitório e uma menor resposta à recompensa já foram associados com um menor IMC na idade de 2 anos. Como a sensibilidade à recompensa e especialmente a impulsividade parecem ser componentes importantes induzindo o consumo de alimentos palatáveis em crianças com RCIU (SILVEIRA *et al.*, 2012), o consumo de n-3 PUFAs poderia modular esses processos neurobiológicos, possivelmente levando a um padrão saudável de consumo de alimentos (menos doces e outras guloseimas) nesses indivíduos.

Embora não descritos nesta tese, dados do estudo 1 evidenciaram que quanto menor o “controle inibitório” (The Early Childhood Behavior Questionnaire – ECBQ - aos 18 meses), maior a “seletividade alimentar”, aos 72 meses ($B=-0,327$; e $p=0,005$). O “controle inibitório” é um controle de esforço, referindo-se à capacidade de parar, moderar ou evitar um comportamento sob instrução (PUTNAM, GARTSTEIN e ROTHBART, 2006). Esses resultados apresentaram que a “Seletividade Alimentar” (negar-se imediata e veementemente a provar alimentos, baseando-se exclusivamente na sua aparência) também pode ser vista como forma de impulsividade (EISENBERG *et al.*, 2009). Considerando que a impulsividade é um traço importante que influencia a preferência por alimentos palatáveis em crianças RCIU, talvez os n-3 PUFAs atuem nos processos neurobiológicos comuns à impulsividade e seletividade alimentar nessas

crianças, possivelmente protegendo-as desses comportamentos alimentares pouco adaptativos.

Já no estudo 2, observou-se uma interação significativa entre a concentração sérica de DHA e a restrição de crescimento intrauterino (RCIU), interferindo na “ingestão externa” em adolescentes/adultos jovens; mais especificamente, uma maior concentração sérica de DHA foi associada à diminuição da “ingestão externa” em adolescentes/adultos jovens nascidos com RCIU. Também, houve um achado na mesma direção, embora não tenha alcançado significância estatística, que foi o da “ingestão restritiva” ($B=-4,559$; e $p=0.067$), com maiores níveis séricos de DHA associados a uma menor “ingestão restritiva”. Esses resultados demonstraram que o DHA pode desempenhar papel importante, influenciando positivamente o processamento de informações relacionadas aos estímulos alimentares em indivíduos nascidos com RCIU.

A “ingestão externa” refere-se ao consumo em resposta a estímulos externos relacionados à alimentação (visão, cheiro de comida atraente), independentemente dos sinais internos de fome e saciedade (VAN STRIEN, HERMAN e VERHEIJDEN, 2009). A “ingestão externa” corresponde à teoria da Externalidade (SCHACHTER e RODIN, 1974). De acordo com essa teoria, alguns indivíduos podem não ter aprendido a reconhecer os sinais fisiológicos internos de fome e saciedade e, portanto, podem ser mais propensos a seguir estímulos alimentares externos. Como consequência, a apresentação desses estímulos externos evoca uma reação imediata nesses indivíduos, que comem na ausência de fome e em maiores quantidades do que as necessárias (BRAET *et al.*, 2008).

Indivíduos com alta “ingestão externa” apresentam apetite exagerado em resposta a estímulos alimentares e como consequência comem excessivamente, podendo dessa forma ter maior chance de desenvolver excesso de peso ou obesidade, em

comparação aos indivíduos com baixa “ingestão externa” (VAN STRIEN *et al.*, 1986; JANSEN *et al.*, 2011). A “ingestão externa” é um estilo relevante no estudo da obesidade e um preditor de *food cravings* (BURTON, SMIT E LIGHTOWLER, 2007; BAÑOS *et al.*, 2014).

Diversos estudos encontraram associação positiva entre “ingestão externa” e IMC (KONTTINEN *et al.*, 2009; VAN STRIEN, HERMAN e VERHEIJDEN, 2009; BAÑOS *et al.*, 2014). Em trabalho realizado por Braet *et al.* (2008), meninos adolescentes com excesso de peso apresentaram mais “ingestão externa” em relação aos com peso adequado. E Van Strien *et al.* (1986), estudando mulheres entre 20 e 49 anos, encontraram relações significativas entre “ingestão externa” e IMC. Acrescido a isso, Braet e Van Strien (1997) encontraram associação entre maior “ingestão externa” e maior consumo calórico.

Contudo, Snoek, Van Strien, *et al.* (2007), em estudo feito com adolescentes holandeses de 11 a 16 anos, apresentaram associação negativa entre “ingestão externa” e excesso de peso nos meninos, o que vai ao encontro de outros achados prévios também realizados com adolescentes (WARDLE *et al.*, 1992; LLUCH *et al.*, 2000). Os autores desses achados evidenciaram que apesar da “ingestão externa” estar negativamente associada com o peso corporal, ela está positivamente relacionada com o consumo alimentar, podendo a influência dos pais explicar essa contradição, já que muito do consumo alimentar no início da adolescência é controlado por esses (SNOEK, VAN STRIEN, *et al.*, 2007).

Tem sido extensivamente investigada a capacidade de os estímulos externos provocar reatividade fisiológica levando a um aumento do consumo alimentar (NEDERKOORN, SMULDERS e JANSEN, 2000). O estímulo reatividade/externalidade, comer em resposta a um ambiente cada vez mais

obesogênico, tem sido reconhecido como aspecto importante do comportamento alimentar, influenciado pelo aprendizado e pela experiência (BURTON, SMIT e LIGHTOWLER, 2007). Tem sido debatida a relação entre tendências de obesidade e ambiente, visto que tem sido cada vez mais difícil resistir a estímulos ambientais que podem substituir qualquer controle homeostático do consumo de alimentos. As diferenças interindividuais na susceptibilidade ao ganho de peso (BLUNDELL *et al.*, 2005) podem ser em razão da variabilidade em resposta a causas ambientais (BLUNDELL E FINLAYSON, 2004; BURTON, SMIT e LIGHTOWLER, 2007).

Além disso, está bem estabelecida a associação entre alimentos altamente palatáveis e alto hedonismo, proporcionando assim uma resposta recompensadora prazerosa (BLUNDELL *et al.*, 2005). A relação entre externalidade, condicionamento e *food craving* tem sido apoiada por evidências recentes de hiperatividade no córtex órbito pré-frontal, uma área cortical envolvida no aprendizado associativo, concomitante com a experiência de *food craving* (UHER *et al.*, 2005; BURTON, SMIT E LIGHTOWLER, 2007).

O fenômeno de *food cravings* (“uma vontade irresistível de consumir um alimento específico”) tem sido considerado um fator importante que influencia o controle do apetite (WEINGARTEN E ELSTON, 1990; BLUNDELL E FINLAYSON, 2004). Associações positivas também foram encontradas entre *food cravings* e consumo excessivo, e IMC e comportamento alimentar (RODIN *et al.*, 1991; BASDEVANT, CRAPLET e GUY-GRAND, 1993). Burton, Smit e Lightowler (2007) encontraram que *cravings* (total, por gorduras e por *fast foods*) mediam a associação positiva entre “Ingestão Externa” e IMC. Elfhag, Tynelius e Rasmussen (2007) relataram que o consumo de refrigerantes açucarados foi mais consumido por adultos com mais “Ingestão Externa”.

Pesquisa realizada com animais identificou algumas estruturas cerebrais-chave relacionadas à alimentação: o estriado ventral, a amígdala, o hipotálamo, o córtex pré-frontal e o pré-motor. No entanto, não está claro se uma rede semelhante existe nos seres humanos e como ela é modificada pela “sensibilidade à alimentação externa” (PASSAMONTI *et al.*, 2009). Utilizando fMRI, o estudo realizado por Passamonti *et al.* (2009) apresentou que a visualização de alimentos saborosos/não saborosos produziu mudanças na conectividade entre o estriado ventral humano, a amígdala, o cíngulo anterior e o córtex pré-motor, que foram fortemente correlacionados com a “sensibilidade à alimentação externa”. Ainda segundo os autores, as diferenças nas interações dinâmicas dentro da rede apetitiva humana em resposta a imagens de alimentos saborosos, podem determinar o risco do indivíduo de obesidade.

A pesquisa realizada por He *et al.* (2014), com 30 jovens com idade média de 19,7 anos, expostos a imagens de alimentos com alto e baixo teor calórico utilizando fMRI, demonstrou que a resposta habitual a estímulos de alto teor calórico foi maior para indivíduos com maior IMC, assim como para os que relataram consumir mais alimentos de alto teor calórico. Os resultados da fMRI confirmaram as hipóteses formuladas de que o sistema “habitual” (estriado direito) foi mais ativado em resposta a estímulos alimentares de alto teor calórico durante *go trials*; e sua atividade foi correlacionada com o IMC dos participantes, bem como com o consumo de alimentos com alto teor calórico. O sistema pré-frontal foi mais ativo no *no go trials*; essa atividade foi inversamente correlacionada com IMC e consumo de alimentos com alto teor calórico.

Em contrapartida, a “ingestão restritiva” envolve o consumo inferior ao desejado, a fim de perder ou manter o peso corporal. Na teoria Restritiva (HERMAN e POLIVY, 1980), o comportamento alimentar é influenciado por um equilíbrio de forças,

incluindo pressão fisiológica para comer e uma resistência autoimposta não fisiológica a essa pressão (“ingestão restritiva”). A restrição dietética tem sido associada com a redução do consumo de alimentos (redução do consumo total e de gordura saturada) (VAN DE LAAR *et al.*, 2006), embora correlações positivas também tenham sido encontradas com o ganho de peso (PROVENCHER *et al.*, 2003; BAÑOS *et al.*, 2014). Ainda, de acordo com essa teoria, fazer dieta pode levar ao sobrepeso em razão da ocorrência de episódios de compulsão. Outros estudos também encontraram associação positiva entre “ingestão restritiva” e IMC (LLUCH *et al.*, 2000; VAN STRIEN *et al.*, 2007).

Nesta tese, os achados de “ingestão restritiva” corroboram os de Dalle Molle (2014), que demonstrou que a “ingestão restritiva” se eleva com a diminuição do BWR (indicativo de RCIU) e o aumento do IMC, em adolescentes e adultos jovens. É possível que os n-3 PUFAs também protejam os indivíduos RCIU, diminuindo esse comportamento restritivo. Entretanto, ao contrário dos achados desta tese, Dalle Molle (2014), ao avaliar a “ingestão externa” relatou que nenhuma variável independente evidenciou-se significativa. Esses resultados também servem para demonstrar o efeito protetor conferido pelos n-3 PUFAs em nosso estudo na diminuição da “ingestão externa”. Esforços recentes para elucidar como os processos cognitivos ativos modulam as respostas neurais a alimentos têm utilizado duas abordagens, o estudo da atraso da gratificação (restrição alimentar) e a tomada de decisão (GARCÍA-GARCÍA *et al.*, 2013).

No estudo 2, na fMRI tendo como preditores positivos e negativos, respectivamente, os níveis séricos de DHA e a razão de peso ao nascer (BWR), no contraste alimentos palatáveis>itens neutros, foi encontrada ativação cerebral no giro frontal superior direito. Tendo como preditor negativo apenas o BWR ou como

preditores negativos ambos os níveis séricos de DHA e BWR, também foi encontrada ativação na mesma região cerebral. Os resultados de neuroimagem demonstraram que o BWR é um preditor mais importante, determinando, portanto, a ativação nessa região. Em outras palavras, quanto menor o BWR (indicativo de RCIU), maior a ativação dessa região envolvida em controle de impulsos/tomada de decisão frente à visualização de imagens de alimentos palatáveis.

Apesar de parecer uma ativação paradoxal, aumentar a ativação em uma área de controle de impulsos/tomada de decisão pode indicar que indivíduos com RCIU apresentem alteração da função (área funcionando de forma diferente, elevada ou alterada para ajudar outras áreas ou processos), como descrito previamente no estudo de Dalle Molle (2014). Utilizando fMRI de repouso em adolescentes/adultos jovens, essa autora encontrou em indivíduos RCIU um padrão de conectividade em repouso alterado entre determinadas regiões relacionadas à recompensa como o córtex órbito-frontal direito, estriado ventral/dorsal e a amígdala, ao serem comparados aos não RCIU.

Além disso, essa ativação cerebral encontrada nesses indivíduos pode sugerir que os RCIU exerçam maior esforço para controlar o impulso de comer o alimento e restringir o consumo, ativando a área cerebral de impulso/tomada de decisão. Isso vai ao encontro dos achados de “ingestão restritiva” deste estudo, embora estes não tenham alcançado significância estatística.

Pacientes com anorexia nervosa também apresentam maior ativação do córtex pré-frontal em resposta ao estímulo alimentar (KIM *et al.*, 2012). Essa maior atividade foi também detectada em participantes recuperados da anorexia nervosa, indicando que isso poderia ser uma característica estável ou uma cicatriz da doença (COWDREY *et al.*, 2011), acreditando-se estar relacionado aos esforços feitos por esses pacientes para restringir o consumo (GARCÍA-GARCÍA *et al.*, 2013).

Em indivíduos saudáveis, o processamento neural de estímulos alimentares visuais envolve não somente as áreas sensoriais primárias e secundárias, mas também estruturas límbicas e paralímbicas, que parecem responder à saliência, ao processamento de recompensa e às estruturas pré-frontais envolvidas no controle cognitivo (KILLGORE *et al.*, 2003; SCHUR *et al.*, 2009; GARCÍA-GARCÍA *et al.*, 2013). Fazer julgamentos e decisões sobre alimentos também envolve circuitos emocionais e racionais (HARE, CAMERER e RANGEL, 2009; LEVY E GLIMCHER, 2011; GARCÍA-GARCÍA *et al.*, 2013). A resposta neural aos alimentos parece ser reforçada como uma função das propriedades de saliência dos estímulos (como seu conteúdo calórico ou propriedades hedônicas) (FRANK *et al.*, 2010), bem como em relação ao grau de fome (FÜHRER, ZYSSET e STUMVOLL, 2008; GARCÍA-GARCÍA *et al.*, 2013).

A detecção visual de alimentos é ativa às respostas antecipatórias que provavelmente irão determinar o comportamento alimentar (STICE *et al.*, 2009). Nesse sentido, a susceptibilidade para transtornos alimentares pode estar relacionada à incapacidade de processar e sentir estímulos alimentares visuais apropriadamente (GARCÍA-GARCÍA *et al.*, 2013).

Estão envolvidas no controle inibitório diversas regiões nas áreas parietais e subcorticais, regiões do lobo frontal incluindo o giro frontal superior, o giro frontal médio, o giro frontal inferior, o córtex pré-frontal medial, o córtex pré-frontal dorsolateral, o córtex pré-frontal ventrolateral e o córtex órbito-frontal (MOSTOFSKY *et al.*, 2003; HORN *et al.*, 2003; BATTERINK, YOKUM E STICE, 2010; SIMMONDS, PEKAR E MOSTOFSKY, 2008; YOKUM E STICE, 2013).

Adolescentes obesos apresentaram menos ativação de regiões inibitórias (incluindo o giro frontal superior) em relação aos magros, ao tentar inibir respostas a

imagens de alimentos palatáveis, não saudáveis (NUMMENMAA *et al.*, 2012), além de apresentarem preferência por recompensa alimentar imediata (EPSTEIN *et al.*, 2008; YOKUM E STICE, 2013). As meninas adolescentes com excesso de peso demonstraram maior evidência comportamental de impulsividade e menor ativação das regiões frontais inibitórias (incluindo o giro frontal superior), em relação às magras, bem como ativação em regiões de recompensa alimentar em resposta a imagens de alimentos (BATTERINK, YOKUM E STICE, 2010; NUMMENMAA *et al.*, 2012). Esses resultados sugerem que o hipofuncionamento das regiões de controle inibitório e o aumento da resposta de regiões de recompensa alimentar estão associados com o peso elevado (BATTERINK, YOKUM e STICE, 2010).

Consequentemente, uma menor ativação na rede inibitória de indivíduos com excesso de peso poderia representar um correlato neurofuncional de impulsividade e um pior controle inibitório, relacionados com padrões alimentares não saudáveis e ganho de peso. Esses dois elementos, a maior sensibilidade a estímulos apetitosos e déficit no controle inibitório, seriam esperados para predizer uma pior performance na tarefa experimental, bem como para aumentar o risco de problemas nas situações da vida real que necessitam de controle inibitório, como resistir à tentação de alimentos apetitosos, de alta caloria (BATTERINK, YOKUM e STICE, 2010).

Adultos obesos também apresentaram déficits comportamentais na resposta inibitória em tarefas *non food go/no-go* e *stop-signal*, em relação a adultos magros (NEDERKOORN, SMULDERS, *et al.*, 2006). Em crianças, o déficit de controle inibitório prediz maior ganho de peso futuro (SEEVAVE *et al.*, 2009; PAULI-POTT *et al.*, 2010b); e, em adultos, pior resposta ao tratamento da perda de peso (MURDAUGH *et al.*, 2012; YOKUM e STICE, 2013). Esses dados sugerem que indivíduos obesos em relação aos magros apresentam maior ativação de regiões de recompensa e menor

controle inibitório frente a estímulos/imagens de alimentos palatáveis; e essa hiper-responsividade aumenta o risco de ganho de peso (YOKUM e STICE, 2013).

Além disso, os déficits de inibição cognitiva podem levar a uma incapacidade para desativar regiões límbicas de recompensa quando necessário, implicando em outro possível mecanismo em que os prejuízos na função executiva podem aumentar a vulnerabilidade ao consumo excessivo (WANG *et al.*, 2009; BATTERINK, YOKUM e STICE, 2010).

Yokum e Stice (2013), ao compararem três estratégias cognitivas de reavaliação, encontraram que a estratégia de pensar em longo prazo nos benefícios de não comer o alimento foi mais eficaz em aumentar a ativação da região inibitória (ex. giro frontal superior); e o IMC não moderou os efeitos. Segundo os autores, essa estratégia em particular pode aumentar a capacidade de inibir a motivação apetitosa e reduzir o consumo de alimentos não saudáveis em indivíduos com excesso de peso (YOKUM E STICE, 2013).

A capacidade de resistir à tentação em razão de metas traçadas em longo prazo é um componente essencial para o sucesso individual e o social (GARCÍA-GARCÍA *et al.*, 2013). Foi proposto um sistema *cool* e *hot* para explicar essa dinâmica de resistir à tentação; enquanto o sistema *cool* envolve o controle cognitivo relacionado ao circuito neural, o sistema *hot* abrange regiões cerebrais emocionais. O córtex pré-frontal lateral, especificamente o giro frontal inferior, é uma estrutura-chave nos processos *cool*, enquanto o estriado ventral é considerado *a hot core nucleus* (METCALFE E MISCHEL, 1999; CASEY *et al.*, 2011). Em indivíduos com consumo normal, as respostas *hot* e *cool* podem atuar de forma orquestrada para facilitar a manutenção do equilíbrio entre consumo alimentar e gasto energético. Entretanto, nos transtornos

alimentares e na obesidade podem estar associadas com uma incompatibilidade entre os sistemas *hot* e *cool* (GARCÍA-GARCÍA *et al.*, 2013).

A pesquisa com neurobiologia do apetite também destaca as alterações funcionais relacionadas com a maturação do cérebro. Os adultos apresentam maior ativação no córtex pré-frontal medial e lateral em relação a adolescentes ao visualizarem alimentos altamente calóricos. Entretanto, adolescentes apresentam maior atividade relacionada à tarefa no giro fusiforme (KILLGORE e YURGELUN-TODD, 2005; GARCÍA-GARCÍA *et al.*, 2013). Esses autores argumentaram que com o aumento da idade as imagens de alimentos podem ser processadas de maneira mais complexa: pode ser uma mudança de processamento visual de características de objetos para o processamento complexo associado a significados emocionais e pessoais (GARCÍA-GARCÍA *et al.*, 2013).

Os resultados do Estudo 2 evidenciaram que o DHA não apresentou muito impacto na ativação cerebral. Acredita-se que esse achado pode estar relacionado ao tamanho amostral utilizado (n=27) e ao fato de que os níveis séricos de DHA refletem o consumo de n-3 PUFAs habitual dos participantes; o consumo na Região Sul, embora seja alto em relação a outras regiões do país (IBGE, 2011; FERREIRA *et al.*, 2014) talvez não seja o suficiente para encontrar o efeito esperado em nível cerebral. Talvez com a suplementação/maior dose de DHA o efeito possa ser mais evidente.

O DHA é um ingrediente comum em fórmulas infantis atuais. No entanto, um estudo realizado com babuínos evidenciou que sua quantidade em fórmulas americanas desenhadas para recém-nascidos a termo é insuficiente para normalizar os níveis de DHA no córtex cerebral (DIAU *et al.*, 2005), ou seja, níveis mais altos de DHA são necessários em relação aos encontrados em animais em aleitamento materno. Outro estudo também feito com babuínos apresentou que os níveis de DHA no córtex cerebral

aumentaram com o maior oferecimento de DHA do que o presente em fórmulas comerciais (HSIEH *et al.*, 2007). Além disso, o grupo de estudo desta tese também demonstrou em outra pesquisa que o aleitamento materno também protege crianças com RCIU de comportamentos inadequados (AGRANONIK *et al.*, *submitted*).

O primeiro estudo com fMRI no campo da pesquisa com n-3 PUFAs (MCNAMARA, JANDACEK, *et al.*, 2010) revelou que uma suplementação com DHA por oito semanas levou a um aumento na ativação funcional das regiões dorsolateral e pré-frontal do cérebro durante uma tarefa de atenção visual sustentada (uma tarefa simples de desempenho contínuo), quando comparado à pré-suplementação em crianças saudáveis com idade entre 8 e 10 anos. Esses achados reforçaram que o consumo dietético de DHA é um modulador robusto da função cortical (BAUER *et al.*, 2014). Corroborando esses achados, Mcnamara, Able, *et al.* (2010) relataram aumento na ativação durante as tarefas *Stroop* e *the Spatial Working Memory tasks* com suplementação rica em DHA contínua.

Em estudo mais recente, Mcnamara (2013) afirmou que crianças com baixos níveis de DHA nos eritrócitos tiveram concentrações reduzidas de ácido N-acetil aspártico, creatina, mioinositol e colina no córtex cingulado anterior esquerdo e tempos de reação mais lentos em tarefa de desempenho contínuo, quando comparadas às do grupo com nível alto de DHA. Já os níveis de EPA correlacionaram-se positivamente com os parâmetros metabólicos cerebrais mas não foram associados com desempenho cognitivo, sugerindo então que os níveis de DHA são melhores preditores positivos de funcionamento neuroquímico em crianças (BAUER *et al.*, 2014).

Uma grande vantagem da neuroimagem é que ela permite uma avaliação prospectiva dos efeitos da manipulação do *status* de DHA em ambas as variáveis clínicas e de neuroimagem. Evidências emergindo de estudos de fMRI sugerem que

maior *status* de DHA está associado com a integridade estrutural e funcional cortical, e sugerindo que a diminuição no *status* de DHA e as anormalidades na função cortical observada em transtornos psiquiátricos pode ser um fenômeno interligado (MCNAMARA, 2013).

Pesquisas recentes de neurociências cognitivas indicam que os sistemas homeostático (*repletion-driven*) e hedônico (*reward-driven*) no cérebro concordam em conseguir uma regulação integrada da atividade alimentar humana (LAFORTUNA *et al.*, 2014). Mudanças sociais modernas, relacionadas com a disponibilidade irrestrita de alimentos palatáveis, densos energeticamente, a baixo custo, e a ampla presença de estímulos alimentares convincentes podem contribuir para um consumo de alimentos impulsionado, principalmente pelas propriedades hedônicas, em vez de necessidades energéticas, e estar entre os causadores da epidemia de obesidade em todo o mundo (LAFORTUNA *et al.*, 2014).

Portanto, a investigação de estratégias que modulam as regiões de recompensa e inibitória e a responsividade a estímulos/imagens de alimentos são importantes para subsidiar a formulação de intervenções mais efetivas para a prevenção e tratamento da obesidade (YOKUM e STICE, 2013).

A pesquisa desta tese teve algumas limitações. No estudo 1, por exemplo, o uso de questionário de frequência alimentar (QFA), que é uma medida dietética indireta para determinar o consumo de n-3 PUFAs, pode não ter sido o ideal para quantificar o consumo de nutrientes específicos como os n-3 PUFAs. No entanto, toda a amostra é submetida ao mesmo erro. Além disso, o pequeno tamanho da amostra deve ser olhado com cautela. No entanto, como o projeto MAVAN é uma coorte prospectiva em andamento, espera-se ser capaz de investigar esses achados em detalhes mais profundos no futuro. Clinicamente a definição de RCIU é difícil de ser estabelecida, visto que o

diagnóstico correto desta condição é possível por meio de medidas repetidas do crescimento fetal por ultrassonografia durante a gestação (PORTELLA e SILVEIRA, 2014). Na prática clínica, na maioria das vezes o que se tem disponível são informações referentes ao nascimento da criança, como o peso ao nascer, a idade gestacional e o sexo. Considerando estas informações, tem sido debatida a escolha do ponto de corte ideal para a classificação da RCIU. Em geral, são considerados restritos, os indivíduos com peso ao nascer abaixo do percentil 10 da curva específica para sexo e idade gestacional. No entanto, alguns autores defendem que o percentil 15 seria o ponto de corte ideal, já que observaram um aumento significativo do risco de morte nos fetos com peso entre o percentil 10 e o 15 em comparação a percentis maiores (SEEDS e PENG, 1998; DALLE MOLLE, 2014). Com base nestas informações e que o efeito da RCIU se distribui de forma contínua ao longo do espectro, utilizamos nesta tese, os pontos de corte já utilizados anteriormente em outros estudos, bem como o BWR como variável contínua (BARBIERI *et al.*, 2009; SILVEIRA *et al.*, 2012; AYRES *et al.*, 2012; DALLE MOLLE, 2014; ESCOBAR, 2014). No estudo 2, o pequeno tamanho da amostra pode ter dificultado encontrar os efeitos esperados do n-3 PUFAs na neuroimagem. Apesar disso, o estudo foi capaz de detectar efeito protetor do n-3 PUFAs sobre comportamentos inadequados. Este estudo apresentou pontos fortes como a dosagem sérica de DHA (medida objetiva do consumo de n-3 PUFAs), bem como a realização de fMRI.

9 CONCLUSÃO

Sugere-se que a restrição de crescimento intrauterino modula a ativação cerebral frente a estímulos relacionados a alimentos palatáveis, ativando uma área relacionada a controle de impulsos (giro frontal superior). Além disso, maior consumo de n-3 PUFAs pode proteger indivíduos com RCIU de comportamentos inadequados em diferentes idades, podendo beneficiar o comportamento alimentar infantil, bem como na adolescência/vida adulta, diminuindo a ingestão externa em resposta a estímulos alimentares externos.

10 REFERÊNCIAS

1. AGRANONIK, M. et al. Breastfeeding duration modulates food intake, satiety responsiveness and BMI in IUGR children at 4 years of age. Submitted.
2. ALMEIDA, G. A. N.; LOUREIRO, S. R.; SANTOS, J. E. Obesidade mórbida em mulheres – estilos alimentares e qualidade de vida. **Arch Latinoam Nutr**, v. 51, n. 4, p. 359-65, 2001.
3. AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Rev. Bras. Psiquiatr**, v. 22, n. 3, p. 106-115, 2000.
4. ANDRIEU, E.; DARMON, N.; DREWNOWSKI, A. Low-cost diets: more energy, fewer nutrients. **Eur J Clin Nutr**, v. 60, n. 3, p. 434-6, Mar 2006. ISSN 0954-3007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16306928> >.
5. APPELHANS, B. M. et al. Inhibiting food reward: delay discounting, food reward sensitivity, and palatable food intake in overweight and obese women. **Obesity (Silver Spring)**, v. 19, n. 11, p. 2175-82, Nov 2011. ISSN 1930-739X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21475139> >.
6. ARAÚJO, A.C.; NETO, F.L. A Nova Classificação Americana Para os Transtornos Mentais - o DSM - 5. **Rev Bras de Ter Comp Cogn**, v. XVI, n. 1, p. 67-82, 2014.
7. ASHBURNER, J. et al. SPM12 Manual. 2014. Disponível em: <<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>>.
8. APPLETON, K. M.; ROGERS, P. J.; NESS, A. R. Updated systematic review and meta-analysis of the effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood. **Am J Clin Nutr**, v. 91, n. 3, p. 757-70, Mar 2010. ISSN 1938-3207. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20130098> >.
9. ASHBURNER, J.; FRISTON, K. Multimodal image coregistration and partitioning--a unified framework. **Neuroimage**, v. 6, n. 3, p. 209-17, Oct 1997. ISSN 1053-8119. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9344825> >.
10. ASHBURNER, J.; FRISTON, K. J. Voxel-based morphometry--the methods. **Neuroimage**, v. 11, n. 6 Pt 1, p. 805-21, Jun 2000. ISSN 1053-8119. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10860804> >.
11. _____. Unified segmentation. **Neuroimage**, v. 26, n. 3, p. 839-51, Jul 2005. ISSN 1053-8119. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15955494> >.
12. ASHCROFT, J. et al. Continuity and stability of eating behaviour traits in children. **Eur J Clin Nutr**, v. 62, n. 8, p. 985-90, Aug 2008. ISSN 0954-3007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17684526> >.
13. AYRES, C. et al. Intrauterine growth restriction and the fetal programming of the hedonic response to sweet taste in newborn infants. **Int J Pediatr**, v. 2012, p. 657379,

2012. ISSN 1687-9759. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851979> >.
14. BAIK, J. H. Dopamine signaling in food addiction: role of dopamine D2 receptors. **BMB Rep**, v. 46, n. 11, p. 519-26, Nov 2013. ISSN 1976-670X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24238362> >.
 15. BALANZÁ-MARTÍNEZ, V. et al. Therapeutic use of omega-3 fatty acids in bipolar disorder. **Expert Rev Neurother**, v. 11, n. 7, p. 1029-47, Jul 2011. ISSN 1744-8360. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21721919> >.
 16. BARBIERI, M. A. et al. Health in early adulthood: the contribution of the 1978/79 Ribeirão Preto birth cohort. **Braz J Med Biol Res**, v. 39, n. 8, p. 1041-55, Aug 2006. ISSN 0100-879X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16906279> >.
 17. _____. Severe intrauterine growth restriction is associated with higher spontaneous carbohydrate intake in young women. **Pediatr Res**, v. 65, n. 2, p. 215-20, Feb 2009. ISSN 1530-0447. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047956> >.
 18. BARKER, D. J. Fetal origins of coronary heart disease. **BMJ**, v. 311, n. 6998, p. 171-4, Jul 1995. ISSN 0959-8138. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7613432> >.
 19. _____. Fetal programming of coronary heart disease. **Trends Endocrinol Metab**, v. 13, n. 9, p. 364-8, Nov 2002. ISSN 1043-2760. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12367816> >.
 20. _____. Adult consequences of fetal growth restriction. **Clin Obstet Gynecol**, v. 49, n. 2, p. 270-83, Jun 2006. ISSN 0009-9201. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16721106> >.
 21. _____. The origins of the developmental origins theory. **J Intern Med**, v. 261, n. 5, p. 412-7, May 2007. ISSN 0954-6820. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17444880> >.
 22. BARKER, D. J. et al. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. **Int J Epidemiol**, v. 31, n. 6, p. 1235-9, Dec 2002. ISSN 0300-5771. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12540728> >.
 23. _____. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. **Diabetologia**, v. 36, n. 1, p. 62-7, Jan 1993. ISSN 0012-186X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8436255> >.
 24. _____. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. **Ann Hum Biol**, v. 36, n. 5, p. 445-58, 2009 Sep-Oct 2009. ISSN 1464-5033. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19562567> >.

25. _____. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. **Lancet**, v. 2, n. 8663, p. 577-80, Sep 1989. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2570282> >.
26. BASDEVANT, A.; CRAPLET, C.; GUY-GRAND, B. Snacking patterns in obese French women. **Appetite**, v. 21, n. 1, p. 17-23, Aug 1993. ISSN 0195-6663. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8239632> >.
27. BATTERINK, L.; YOKUM, S.; STICE, E. Body mass correlates inversely with inhibitory control in response to food among adolescent girls: an fMRI study. **Neuroimage**, v. 52, n. 4, p. 1696-703, Oct 2010. ISSN 1095-9572. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20510377> >.
28. BAUER, I. et al. Omega-3 supplementation improves cognition and modifies brain activation in young adults. **Hum Psychopharmacol**, v. 29, n. 2, p. 133-44, Mar 2014. ISSN 1099-1077. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24470182> >.
29. BAZINET, R. P.; LAYÉ, S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. **Nat Rev Neurosci**, v. 15, n. 12, p. 771-85, Dec 2014. ISSN 1471-0048. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25387473> >.
30. BAÑOS, R. M. et al. Relationship between eating styles and temperament in an Anorexia Nervosa, Healthy Control, and Morbid Obesity female sample. **Appetite**, v. 76, p. 76-83, May 2014. ISSN 1095-8304. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480670> >.
31. BERNARDI, J. R. et al. Early life stress interacts with the diet deficiency of omega-3 fatty acids during the life course increasing the metabolic vulnerability in adult rats. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e62031, 2013. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23614006> >.
32. BIRÓ, G. et al. Selection of methodology to assess food intake. **Eur J Clin Nutr**, v. 56 Suppl 2, p. S25-32, May 2002. ISSN 0954-3007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12082515> >.
33. BLUNDELL, J. E.; FINLAYSON, G. Is susceptibility to weight gain characterized by homeostatic or hedonic risk factors for overconsumption? **Physiol Behav**, v. 82, n. 1, p. 21-5, Aug 2004. ISSN 0031-9384. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15234585> >.
34. BLUNDELL, J. E. et al. Resistance and susceptibility to weight gain: individual variability in response to a high-fat diet. **Physiol Behav**, v. 86, n. 5, p. 614-22, Dec 2005. ISSN 0031-9384. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225895> >.
35. BOTERO, D.; LIFSHITZ, F. Intrauterine growth retardation and long-term effects on growth. **Curr Opin Pediatr**, v. 11, n. 4, p. 340-7, Aug 1999. ISSN 1040-8703. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10439208> >.

36. BRAET, C. et al. Differences in eating style between overweight and normal-weight youngsters. **J Health Psychol**, v. 13, n. 6, p. 733-43, Sep 2008. ISSN 1359-1053. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18697886> >.
37. _____. Impulsivity in overweight children. **Eur Child Adolesc Psychiatry**, v. 16, n. 8, p. 473-83, Dec 2007. ISSN 1018-8827. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17876511> >.
38. BRAET, C.; VAN STRIEN, T. Assessment of emotional, externally induced and restrained eating behaviour in nine to twelve-year-old obese and non-obese children. **Behav Res Ther**, v. 35, n. 9, p. 863-73, Sep 1997. ISSN 0005-7967. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9299807> >.
39. BRASIL. **Orientações para coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: norma técnica do sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: < http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/orientacoes_coleta_analise_dados_antropometricos.pdf >.
40. BRUNNER, E. J. et al. Dietary patterns and 15-y risks of major coronary events, diabetes, and mortality. **Am J Clin Nutr**, v. 87, n. 5, p. 1414-21, May 2008. ISSN 1938-3207. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18469266> >.
41. BURNS, T. L. et al. Mothers remember birth weights of adolescent children: the Muscatine Ponderosity Family Study. **Int J Epidemiol**, v. 16, n. 4, p. 550-5, Dec 1987.
42. BURTON, P.; SMIT, H. J.; LIGHTOWLER, H. J. The influence of restrained and external eating patterns on overeating. **Appetite**, v. 49, n. 1, p. 191-7, Jul 2007. ISSN 0195-6663. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17349717> >.
43. CARRUTH, B. R. et al. The phenomenon of "picky eater": a behavioral marker in eating patterns of toddlers. **J Am Coll Nutr**, v. 17, n. 2, p. 180-6, Apr 1998. ISSN 0731-5724. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9550462> >.
44. CARRUTH, B. R.; SKINNER, J. D. Revisiting the picky eater phenomenon: neophobic behaviors of young children. **J Am Coll Nutr**, v. 19, n. 6, p. 771-80, 2000 Nov-Dec 2000. ISSN 0731-5724. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11194531> >.
45. CARRUTH, B. R. et al. Prevalence of picky eaters among infants and toddlers and their caregivers' decisions about offering a new food. **J Am Diet Assoc**, v. 104, n. 1 Suppl 1, p. s57-64, Jan 2004. ISSN 0002-8223. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14702019> >.
46. CASEY, B. J. et al. Behavioral and neural correlates of delay of gratification 40 years later. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 108, n. 36, p. 14998-5003, Sep 2011. ISSN 1091-6490. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876169> >.
47. CASEY, R. et al. Obstetric and perinatal events: the accuracy of maternal report. **Clin Pediatr**, v. 31, n. 4, p. 200-4, Apr 1992.

48. CASTILLO, P. E. et al. Endocannabinoid signaling and synaptic function. **Neuron**, v. 76, n. 1, p. 70-81, Oct 2012. ISSN 1097-4199. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040807> >.
49. CETIN, I.; MANDÒ, C.; CALABRESE, S. Maternal predictors of intrauterine growth restriction. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 16, n. 3, p. 310-9, May 2013. ISSN 1473-6519. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385473> >.
50. COSMI, E. et al. Consequences in infants that were intrauterine growth restricted. **J Pregnancy**, v. 2011, p. 364381, 2011. ISSN 2090-2735. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21547088> >.
51. COWDREY, F. A. et al. Increased neural processing of rewarding and aversive food stimuli in recovered anorexia nervosa. **Biol Psychiatry**, v. 70, n. 8, p. 736-43, Oct 2011. ISSN 1873-2402. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714958> >.
52. CROKER, H.; COOKE, L.; WARDLE, J. Appetitive behaviours of children attending obesity treatment. **Appetite**, v. 57, n. 2, p. 525-9, Oct 2011. ISSN 1095-8304. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21658420> >.
53. 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)**, v. 22, n. 2, p. 608-15, Feb 2014. ISSN 1930-739X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23836432> >.
54. DALLE MOLLE, R. **Mecanismos envolvidos na programação fetal do comportamento alimentar pela restrição de crescimento intrauterino em roedores e humanos**. 2014. (Doutorado). Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, UFRGS.
55. DAVIS, C. et al. From motivation to behaviour: a model of reward sensitivity, overeating, and food preferences in the risk profile for obesity. **Appetite**, v. 48, n. 1, p. 12-9, Jan 2007. ISSN 0195-6663. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16875757> >.
56. DAVIS, C.; STRACHAN, S.; BERKSON, M. Sensitivity to reward: implications for overeating and overweight. **Appetite**, v. 42, n. 2, p. 131-8, Apr 2004. ISSN 0195-6663. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15010176> >.
57. DAVIS, C. A. et al. Dopamine for "wanting" and opioids for "liking": a comparison of obese adults with and without binge eating. **Obesity (Silver Spring)**, v. 17, n. 6, p. 1220-5, Jun 2009. ISSN 1930-7381. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282821> >.
58. DE LAUZON-GUILLAIN, B. et al. A review of methods to assess parental feeding practices and preschool children's eating behavior: the need for further development of tools. **J Acad Nutr Diet**, v. 112, n. 10, p. 1578-602, 1602.e1-8, Oct 2012. ISSN 2212-2672. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23017568> >.

59. DELLA JUSTINA, H. M. **Variabilidade da Atividade Cerebral em Resposta a Estímulos Vestibular e Oculomotor Avaliada por fMRI**. 2005. (Mestrado). Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
60. DELUCHI, M. **Viés atencional para pistas associadas a alimentos em adultos obesos com e sem o Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica**. 2014. (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Psicologia, UFRGS.
61. DIAU, G. Y. et al. The influence of long chain polyunsaturate supplementation on docosahexaenoic acid and arachidonic acid in baboon neonate central nervous system. **BMC Med**, v. 3, p. 11, 2005. ISSN 1741-7015. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15975147> >.
62. DOVEY, T. M. et al. Food neophobia and 'picky/fussy' eating in children: a review. **Appetite**, v. 50, n. 2-3, p. 181-93, 2008 Mar-May 2008. ISSN 0195-6663. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997196> >.
63. DUBOIS, L. et al. Problem eating behaviors related to social factors and body weight in preschool children: A longitudinal study. **Int J Behav Nutr Phys Act**, v. 4, p. 9, 2007. ISSN 1479-5868. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17408478> >.
64. EISENBERG, N. et al. Longitudinal relations of children's effortful control, impulsivity, and negative emotionality to their externalizing, internalizing, and co-occurring behavior problems. **Dev Psychol**, v. 45, n. 4, p. 988-1008, Jul 2009. ISSN 0012-1649. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19586175> >.
65. ELFHAG, K.; TYNELIUS, P.; RASMUSSEN, F. Sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks in association to restrained, external and emotional eating. **Physiol Behav**, v. 91, n. 2-3, p. 191-5, Jun 2007. ISSN 0031-9384. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17434544> >.
66. EPSTEIN, L. H. et al. Food reinforcement and impulsivity in overweight children and their parents. **Eat Behav**, v. 9, n. 3, p. 319-27, Aug 2008. ISSN 1471-0153. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18549991> >.
67. ERIKSSON, J. G. et al. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. **Diabetologia**, v. 45, n. 3, p. 342-8, Mar 2002. ISSN 0012-186X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11914739> >.
68. _____. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. **BMJ**, v. 322, n. 7292, p. 949-53, Apr 2001. ISSN 0959-8138. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11312225> >.
69. ERNST, S. A. et al. Care-related factors associated with antepartal diagnosis of intrauterine growth restriction: a case-control study. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 14, p. 371, 2014. ISSN 1471-2393. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25363152> >.

70. ESCOBAR, R. **Interação entre restrição de crescimento intrauterino e relação materno-infantil no comportamento alimentar emocional de crianças aos 48 meses de idade**. 2014. (Mestrado). Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, UFRGS.
71. FARROW, C. V. Do parental feeding practices moderate the relationships between impulsivity and eating in children? **Eat Behav**, v. 13, n. 2, p. 150-3, Apr 2012. ISSN 1873-7358. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22365801> >.
72. FEDOROVA, I.; SALEM, N. Omega-3 fatty acids and rodent behavior. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v. 75, n. 4-5, p. 271-89, 2006 Oct-Nov 2006. ISSN 0952-3278. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16973342> >.
73. FERRAZ, A. C. et al. Chronic ω -3 fatty acids supplementation promotes beneficial effects on anxiety, cognitive and depressive-like behaviors in rats subjected to a restraint stress protocol. **Behav Brain Res**, v. 219, n. 1, p. 116-22, May 2011. ISSN 1872-7549. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21192985> >.
74. FERREIRA, C. F. et al. Correlation between n-3 polyunsaturated fatty acids consumption and BDNF peripheral levels in adolescents. **Lipids Health Dis**, v. 13, p. 44, 2014. ISSN 1476-511X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24593295> >.
75. _____. Vulnerability to dietary n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency after exposure to early stress in rats. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 107, p. 11-9, Jun 2013. ISSN 1873-5177. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23537731> >.
76. FINISTRELLA, V. et al. Cross-sectional exploration of maternal reports of food neophobia and pickiness in preschooler-mother dyads. **J Am Coll Nutr**, v. 31, n. 3, p. 152-9, Jun 2012. ISSN 1541-1087. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23204151> >.
77. FITCH, C.; KEIM, K. S.; DIETETICS, A. O. N. A. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. **J Acad Nutr Diet**, v. 112, n. 5, p. 739-58, May 2012. ISSN 2212-2672. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22709780> >.
78. FOLCH, J.; LEES, M.; SLOANE STANLEY, G. H. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. **J Biol Chem**, v. 226, n. 1, p. 497-509, May 1957. ISSN 0021-9258. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13428781> >.
79. FORSÉN, T. et al. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. **Ann Intern Med**, v. 133, n. 3, p. 176-82, Aug 2000. ISSN 0003-4819. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10906831> >.
80. FRANCÈS, H. et al. Nutritional (n-3) polyunsaturated fatty acids influence the behavioral responses to positive events in mice. **Neurosci Lett**, v. 285, n. 3, p. 223-7,

- May 2000. ISSN 0304-3940. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10806326> >.
81. FRANK, S. et al. Processing of food pictures: influence of hunger, gender and calorie content. **Brain Res**, v. 1350, p. 159-66, Sep 2010. ISSN 1872-6240. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20423700> >.
 82. FRISTON, K. J. et al. Movement-related effects in fMRI time-series. **Magn Reson Med**, v. 35, n. 3, p. 346-55, Mar 1996. ISSN 0740-3194. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8699946> >.
 83. FUNG, T. T. et al. Dietary patterns, meat intake, and the risk of type 2 diabetes in women. **Arch Intern Med**, v. 164, n. 20, p. 2235-40, Nov 2004. ISSN 0003-9926. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15534160> >.
 84. FÜHRER, D.; ZYSSET, S.; STUMVOLL, M. Brain activity in hunger and satiety: an exploratory visually stimulated FMRI study. **Obesity (Silver Spring)**, v. 16, n. 5, p. 945-50, May 2008. ISSN 1930-7381. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18292747> >.
 85. GARCÍA-GARCÍA, I. et al. Neural responses to visual food cues: insights from functional magnetic resonance imaging. **Eur Eat Disord Rev**, v. 21, n. 2, p. 89-98, Mar 2013. ISSN 1099-0968. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23348964> >.
 86. GARDOSI, J. Intrauterine growth restriction: new standards for assessing adverse outcome. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 23, n. 6, p. 741-9, Dec 2009. ISSN 1532-1932. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854681> >.
 87. GELIEBTER, A.; AVERSA, A. Emotional eating in overweight, normal weight, and underweight individuals. **Eat Behav**, v. 3, n. 4, p. 341-7, Jan 2003. ISSN 1471-0153. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15000995> >.
 88. GIBSON, E. L. The psychobiology of comfort eating: implications for neuropharmacological interventions. **Behav Pharmacol**, v. 23, n. 5-6, p. 442-60, Sep 2012. ISSN 1473-5849. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22854304> >.
 89. GORAN, M. I. Measurement issues related to studies of childhood obesity: assessment of body composition, body fat distribution, physical activity, and food intake. **Pediatrics**, v. 101, n. 3 Pt 2, p. 505-18, Mar 1998. ISSN 0031-4005. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12224657> >.
 90. GRAZIANO, P. A.; CALKINS, S. D.; KEANE, S. P. Toddler self-regulation skills predict risk for pediatric obesity. **Int J Obes (Lond)**, v. 34, n. 4, p. 633-41, Apr 2010. ISSN 1476-5497. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065961> >.
 91. HALTON, T. L. et al. Potato and french fry consumption and risk of type 2 diabetes in women. **Am J Clin Nutr**, v. 83, n. 2, p. 284-90, Feb 2006. ISSN 0002-9165. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469985> >.

92. HARE, T. A.; CAMERER, C. F.; RANGEL, A. Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. **Science**, v. 324, n. 5927, p. 646-8, May 2009. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19407204> >.
93. HARTMAN, L.; LAGO, R. C. Rapid preparation of fatty acid methyl esters from lipids. **Lab Pract**, v. 22, n. 6, p. 475-6 passim, Jul 1973. ISSN 0023-6853. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4727126> >.
94. HE, Q. et al. Poor ability to resist tempting calorie rich food is linked to altered balance between neural systems involved in urge and self-control. **Nutr J**, v. 13, p. 92, 2014. ISSN 1475-2891. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25228353> >.
95. HENN, R. L. et al. Development and validation of a food frequency questionnaire (FFQ-Porto Alegre) for adolescent, adult and elderly populations from Southern Brazil. **Cad Saude Publica**, v. 26, n. 11, p. 2068-79, Nov 2010. ISSN 1678-4464. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21180980> >.
96. HENSON, R. N. A. et al. The slice-timing problem in event-related fMRI. **NeuroImage**, v. 9, p. S125, 1999.
97. HERMAN, C. P., POLIVY, J. Restrained eating. In: STUNKARD, A. J. (Ed.), Obesity. Philadelphia: Saunders, 1980.
98. HOLMBECK, G. N. Post-hoc probing of significant moderational and mediational effects in studies of pediatric populations. **J Pediatr Psychol**, v. 27, n. 1, p. 87-96, 2002 Jan-Feb 2002. ISSN 0146-8693. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11726683> >.
99. HOLMBERG, S.; THELIN, A.; STIERNSTRÖM, E. L. Food choices and coronary heart disease: a population based cohort study of rural Swedish men with 12 years of follow-up. **Int J Environ Res Public Health**, v. 6, n. 10, p. 2626-38, Oct 2009. ISSN 1660-4601. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20054459> >.
100. HORN, N. R. et al. Response inhibition and impulsivity: an fMRI study. **Neuropsychologia**, v. 41, n. 14, p. 1959-66, 2003. ISSN 0028-3932. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14572528> >.
101. HSIEH, A. T. et al. The influence of moderate and high dietary long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) on baboon neonate tissue fatty acids. **Pediatr Res**, v. 61, n. 5 Pt 1, p. 537-45, May 2007. ISSN 0031-3998. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17413857> >.
102. IBGE: **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008–2009, Análise de Consumo Alimentar no Brasil. 2011**: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE); 2011.

103. JACOBI, C.; SCHMITZ, G.; AGRAS, W. S. Is picky eating an eating disorder? **Int J Eat Disord**, v. 41, n. 7, p. 626-34, Nov 2008. ISSN 1098-108X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18454484> >.
104. JACOBSSON, B. et al. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study. **BJOG**, v. 115, n. 10, p. 1250-5, Sep 2008. ISSN 1471-0528. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715410> >.
105. JANG, D. G. et al. Perinatal outcomes and maternal clinical characteristics in IUGR with absent or reversed end-diastolic flow velocity in the umbilical artery. **Arch Gynecol Obstet**, v. 284, n. 1, p. 73-8, Jul 2011. ISSN 1432-0711. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20658142> >.
106. JANSEN, A. et al. The proof of the pudding is in the eating: is the DEBQ-external eating scale a valid measure of external eating? **Int J Eat Disord**, v. 44, n. 2, p. 164-8, Mar 2011. ISSN 1098-108X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20127941> >.
107. JANSEN, P. W. et al. Children's eating behavior, feeding practices of parents and weight problems in early childhood: results from the population-based Generation R Study. **Int J Behav Nutr Phys Act**, v. 9, p. 130, 2012. ISSN 1479-5868. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23110748> >.
108. JOSHIPURA, K. J. et al. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. **Ann Intern Med**, v. 134, n. 12, p. 1106-14, Jun 2001. ISSN 0003-4819. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11412050> >.
109. KAJANTIE, E. 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**, v. 92, n. 11, p. 4094-100, Nov 2007. ISSN 0021-972X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17848405> >.
110. KASEVA, N. et al. Diet and nutrient intake in young adults born preterm at very low birth weight. **J Pediatr**, v. 163, n. 1, p. 43-8, Jul 2013. ISSN 1097-6833. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23391045> >.
111. KATAMAY, S. W. et al. Eating well with Canada's Food Guide (2007): development of the food intake pattern. **Nutr Rev**, v. 65, n. 4, p. 155-66, Apr 2007. ISSN 0029-6643. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17503710> >.
112. KAUFMAN, J. et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 36, n. 7, p. 980-8, Jul 1997. ISSN 0890-8567. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9204677> >.
113. KILLGORE, W. D. et al. Cortical and limbic activation during viewing of high-versus low-calorie foods. **Neuroimage**, v. 19, n. 4, p. 1381-94, Aug 2003. ISSN 1053-8119. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12948696> >.

114. KILLGORE, W. D.; YURGELUN-TODD, D. A. Developmental changes in the functional brain responses of adolescents to images of high and low-calorie foods. **Dev Psychobiol**, v. 47, n. 4, p. 377-97, Dec 2005. ISSN 0012-1630. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16284969> >.
115. KIM, K. R. et al. Functional and effective connectivity of anterior insula in anorexia nervosa and bulimia nervosa. **Neurosci Lett**, v. 521, n. 2, p. 152-7, Jul 2012. ISSN 1872-7972. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22684096> >.
116. KONTTINEN, H. et al. Eating styles, self-control and obesity indicators. The moderating role of obesity status and dieting history on restrained eating. **Appetite**, v. 53, n. 1, p. 131-4, Aug 2009. ISSN 1095-8304. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433123> >.
117. KRAMER, M. S. et al. Are all growth-restricted newborns created equal(ly)? **Pediatrics**, v. 103, n. 3, p. 599-602, Mar 1999. ISSN 1098-4275. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10049963> >.
118. LAFORTUNA, C.L., TABOZZI, S. A., GIOVANNA R. Functional brain imaging and its application to uncover mechanisms driving food intake in humans. **Journal of Biomedical Graphics and Computing**, v. 4, n. 3, 2014.
119. LANG, P. J., BRADLEY, M. M., e CUTHBERT, B. N. **International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8**. University of Florida, Gainesville, FL. 2008.
120. LAKSHMY, R. Metabolic syndrome: role of maternal undernutrition and fetal programming. **Rev Endocr Metab Disord**, v. 14, n. 3, p. 229-40, Sep 2013. ISSN 1573-2606. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24005943> >.
121. LAUSMAN, A. et al. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. **J Obstet Gynaecol Can**, v. 35, n. 8, p. 741-57, Aug 2013. ISSN 1701-2163. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24007710> >.
122. LAYÉ, S. Polyunsaturated fatty acids, neuroinflammation and well being. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v. 82, n. 4-6, p. 295-303, 2010 Apr-Jun 2010. ISSN 1532-2823. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227866> >.
123. LEVANT, B. et al. Decreased brain docosahexaenoic acid content produces neurobiological effects associated with depression: Interactions with reproductive status in female rats. **Psychoneuroendocrinology**, v. 33, n. 9, p. 1279-92, Oct 2008. ISSN 0306-4530. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707812> >.
124. LEVY, D. J.; GLIMCHER, P. W. Comparing apples and oranges: using reward-specific and reward-general subjective value representation in the brain. **J Neurosci**, v. 31, n. 41, p. 14693-707, Oct 2011. ISSN 1529-2401. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21994386> >.

125. LLUCH, A. et al. Dietary intakes, eating style and overweight in the Stanislas Family Study. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 24, n. 11, p. 1493-9, Nov 2000. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11126347> >.
126. LOGUE, S. F.; GOULD, T. J. The neural and genetic basis of executive function: attention, cognitive flexibility, and response inhibition. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 123, p. 45-54, Aug 2014. ISSN 1873-5177. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23978501> >.
127. LUSSANA, F. et al. Prenatal exposure to the Dutch famine is associated with a preference for fatty foods and a more atherogenic lipid profile. **Am J Clin Nutr**, v. 88, n. 6, p. 1648-52, Dec 2008. ISSN 1938-3207. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064527> >.
128. MAGALHÃES, P.; MOTTA, D. G. Uma abordagem psicossocial do estado nutricional e do comportamento alimentar de estudantes de nutrição. **Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr./J. Brazilian Soc. Food Nutr**, v. 37, n. 2, p. 118-132, 2012.
129. MARCHI, M.; COHEN, P. Early childhood eating behaviors and adolescent eating disorders. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 29, n. 1, p. 112-7, Jan 1990. ISSN 0890-8567. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2295562> >.
130. MATHIEU, G. et al. Synergistic effects of stress and omega-3 fatty acid deprivation on emotional response and brain lipid composition in adult rats. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v. 78, n. 6, p. 391-401, Jun 2008. ISSN 0952-3278. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18579362> >.
131. MATTES, R. D.; POPKIN, B. M. Nonnutritive sweetener consumption in humans: effects on appetite and food intake and their putative mechanisms. **Am J Clin Nutr**, v. 89, n. 1, p. 1-14, Jan 2009. ISSN 1938-3207. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19056571> >.
132. MAZZOLA, A. A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 3, n. 1, p. 117-29, 2009.
133. MCNAMARA, R. K. Evaluation of docosahexaenoic acid deficiency as a preventable risk factor for recurrent affective disorders: current status, future directions, and dietary recommendations. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v. 81, n. 2-3, p. 223-31, 2009 Aug-Sep 2009. ISSN 1532-2823. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515544> >.
134. _____. Deciphering the role of docosahexaenoic acid in brain maturation and pathology with magnetic resonance imaging. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v. 88, n. 1, p. 33-42, Jan 2013. ISSN 1532-2823. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22521863> >.
135. MCNAMARA, R. K. et al. Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: a placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study. **Am J Clin**

- Nutr**, v. 91, n. 4, p. 1060-7, Apr 2010. ISSN 1938-3207. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20130094> >.
136. _____. Selective deficits in erythrocyte docosahexaenoic acid composition in adult patients with bipolar disorder and major depressive disorder. **J Affect Disord**, v. 126, n. 1-2, p. 303-11, Oct 2010. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20413162> >.
137. _____. Omega-3 fatty acid deficiency augments amphetamine-induced behavioral sensitization in adult DBA/2J mice: relationship with ventral striatum dopamine concentrations. **Synapse**, v. 62, n. 10, p. 725-35, Oct 2008. ISSN 1098-2396. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18651642> >.
138. MELLEN, P. B.; WALSH, T. F.; HERRINGTON, D. M. Whole grain intake and cardiovascular disease: a meta-analysis. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 18, n. 4, p. 283-90, May 2008. ISSN 1590-3729. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17449231> >.
139. MENDOZA, J. A.; DREWNOWSKI, A.; CHRISTAKIS, D. A. Dietary energy density is associated with obesity and the metabolic syndrome in U.S. adults. **Diabetes Care**, v. 30, n. 4, p. 974-9, Apr 2007. ISSN 1935-5548. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229942> >.
140. METCALFE, J.; MISCHEL, W. A hot/cool-system analysis of delay of gratification: dynamics of willpower. **Psychol Rev**, v. 106, n. 1, p. 3-19, Jan 1999. ISSN 0033-295X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10197361> >.
141. MIGRAINE, A. et al. Effect of preterm birth and birth weight on eating behavior at 2 y of age. **Am J Clin Nutr**, v. 97, n. 6, p. 1270-7, Jun 2013. ISSN 1938-3207. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615831> >.
142. MIKL, M. et al. Effects of spatial smoothing on fMRI group inferences. **Magn Reson Imaging**, v. 26, n. 4, p. 490-503, May 2008. ISSN 0730-725X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18060720> >.
143. MITCHELL, G. L. et al. Parental influences on children's eating behaviour and characteristics of successful parent-focussed interventions. **Appetite**, v. 60, n. 1, p. 85-94, Jan 2013. ISSN 1095-8304. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23017468> >.
144. MOH, W. et al. Extrinsic factors influencing fetal deformations and intrauterine growth restriction. **J Pregnancy**, v. 2012, p. 750485, 2012. ISSN 2090-2735. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22888434> >.
145. MOSTOFSKY, S. H. et al. fMRI evidence that the neural basis of response inhibition is task-dependent. **Brain Res Cogn Brain Res**, v. 17, n. 2, p. 419-30, Jul 2003. ISSN 0926-6410. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12880912> >.

146. MOZAFFARIAN, D. et al. Cereal, fruit, and vegetable fiber intake and the risk of cardiovascular disease in elderly individuals. **JAMA**, v. 289, n. 13, p. 1659-66, Apr 2003. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12672734> >.
147. MULLIS, P. E.; TONELLA, P. Regulation of fetal growth: consequences and impact of being born small. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 22, n. 1, p. 173-90, Feb 2008. ISSN 1521-690X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18279787> >.
148. MURDAUGH, D. L. et al. fMRI reactivity to high-calorie food pictures predicts short- and long-term outcome in a weight-loss program. **Neuroimage**, v. 59, n. 3, p. 2709-21, Feb 2012. ISSN 1095-9572. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22332246> >.
149. NEDERKOORN, C. et al. Why obese children cannot resist food: the role of impulsivity. **Eat Behav**, v. 7, n. 4, p. 315-22, Nov 2006. ISSN 1471-0153. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17056407> >.
150. _____. Impulsivity predicts treatment outcome in obese children. **Behav Res Ther**, v. 45, n. 5, p. 1071-5, May 2007. ISSN 0005-7967. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16828053> >.
151. _____. Impulsivity in obese women. **Appetite**, v. 47, n. 2, p. 253-6, Sep 2006. ISSN 0195-6663. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782231> >.
152. NEDERKOORN, C.; SMULDERS, F. T.; JANSEN, A. Cephalic phase responses, craving and food intake in normal subjects. **Appetite**, v. 35, n. 1, p. 45-55, Aug 2000. ISSN 0195-6663. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10896760> >.
153. NETTLETON, J. A. et al. Incident heart failure is associated with lower whole-grain intake and greater high-fat dairy and egg intake in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. **J Am Diet Assoc**, v. 108, n. 11, p. 1881-7, Nov 2008. ISSN 0002-8223. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18954578> >.
154. NGUYEN-MICHEL, S. T.; UNGER, J. B.; SPRUIJT-METZ, D. Dietary correlates of emotional eating in adolescence. **Appetite**, v. 49, n. 2, p. 494-9, Sep 2007. ISSN 0195-6663. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466408> >.
155. NUMMENMAA, L. et al. Dorsal striatum and its limbic connectivity mediate abnormal anticipatory reward processing in obesity. **PLoS One**, v. 7, n. 2, p. e31089, 2012. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22319604> >.
156. O'DONNELL, K.A. et al. The Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment Project: Theory and Methodology. **Can J Psychiatry**, v. 59, n. 9, p. 497-508, Sep 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25565695>>.

157. ORDRE PROFESSIONNEL DES DIÉTÉTISTES DU QUÉBEC. **Manuel de nutrition clinique**, Éd. Guy Connolly, 3^{ème} édition, Quèbec, 2000.
158. OSMOND, C. et al. Early growth and death from cardiovascular disease in women. **BMJ**, v. 307, n. 6918, p. 1519-24, Dec 1993. ISSN 0959-8138. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8274920> >.
159. OSTERHOLM, E. A.; HOSTINAR, C. E.; GUNNAR, M. R. Alterations in stress responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in small for gestational age infants. **Psychoneuroendocrinology**, v. 37, n. 10, p. 1719-25, Oct 2012. ISSN 1873-3360. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22480998> >.
160. PAGE, K. A. et al. Circulating glucose levels modulate neural control of desire for high-calorie foods in humans. **J Clin Invest**, v. 121, n. 10, p. 4161-9, Oct 2011. ISSN 1558-8238. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21926468> >.
161. PAINTER, R. C. et al. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. **Am J Clin Nutr**, v. 84, n. 2, p. 322-7; quiz 466-7, Aug 2006. ISSN 0002-9165. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16895878> >.
162. PASSAMONTI, L. et al. Personality predicts the brain's response to viewing appetizing foods: the neural basis of a risk factor for overeating. **J Neurosci**, v. 29, n. 1, p. 43-51, Jan 2009. ISSN 1529-2401. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19129383> >.
163. PAULI-POTT, U. et al. Association between inhibitory control capacity and body weight in overweight and obese children and adolescents: dependence on age and inhibitory control component. **Child Neuropsychol**, v. 16, n. 6, p. 592-603, 2010a. ISSN 1744-4136. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20552471> >.
164. _____. Does inhibitory control capacity in overweight and obese children and adolescents predict success in a weight-reduction program? **Eur Child Adolesc Psychiatry**, v. 19, n. 2, p. 135-41, Feb 2010b. ISSN 1435-165X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19644731> >.
165. PEDREIRA, C. E. et al. Birth weight patterns by gestational age in Brazil. **An Acad Bras Cienc**, v. 83, n. 2, p. 619-25, Jun 2011. ISSN 1678-2690. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21625798> >.
166. PERÄLÄ, M. M. et al. Body size at birth is associated with food and nutrient intake in adulthood. **PLoS One**, v. 7, n. 9, p. e46139, 2012. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23049962> >.
167. PHILIPPI, S.T. Tabela de Composição de Alimentos: Suporte para Decisão Nutricional. 2^a edição. São Paulo: Coronário, 2002.
168. PHILLIPS, D. I. et al. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? **J Clin Endocrinol Metab**, v. 83,

- n. 3, p. 757-60, Mar 1998. ISSN 0021-972X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9506721> >.
169. PINHEIRO, A.B.V. et al. Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras. 5ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2005.
170. PIRILLO, A.; CATAPANO, A. L. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of hypertriglyceridaemia. **Int J Cardiol**, v. 170, n. 2 Suppl 1, p. S16-20, Dec 2013. ISSN 1874-1754. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23856442> >.
171. POLDRACK, R. A., MUMFORD, J. A., NICHOLS, T. E. **Handbook of functional MRI data analysis**. Cambridge university press, 2011.
172. POPKIN, B. M.; NIELSEN, S. J. The sweetening of the world's diet. **Obes Res**, v. 11, n. 11, p. 1325-32, Nov 2003. ISSN 1071-7323. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14627752> >.
173. PORTELLA, A. K. et al. Effects of in utero conditions on adult feeding preferences. **J Dev Orig Health Dis**, v. 3, n. 3, p. 140-52, Jun 2012. ISSN 2040-1744. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25102005> >.
174. PORTELLA, A. K.; SILVEIRA, P. P. Neurobehavioral determinants of nutritional security in fetal growth-restricted individuals. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1331, n. 1, p. 15-33, Dec 2014a. ISSN 1749-6632. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24650246> >.
175. _____. Parenting: roots of the sweet tooth. **Science**, v. 345, n. 6204, p. 1571-2, Sep 2014b. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25258072> >.
176. PROVENCHER, V. et al. Eating behaviors and indexes of body composition in men and women from the Québec family study. **Obes Res**, v. 11, n. 6, p. 783-92, Jun 2003. ISSN 1071-7323. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12805400> >.
177. PUTNAM, S. P.; GARTSTEIN, M. A.; ROTHBART, M. K. Measurement of fine-grained aspects of toddler temperament: the early childhood behavior questionnaire. **Infant Behav Dev**, v. 29, n. 3, p. 386-401, Jul 2006. ISSN 1934-8800. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17138293> >.
178. QI, L. et al. Whole-grain, bran, and cereal fiber intakes and markers of systemic inflammation in diabetic women. **Diabetes Care**, v. 29, n. 2, p. 207-11, Feb 2006. ISSN 0149-5992. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16443861> >.
179. RAPOPORT, S. I. Translational studies on regulation of brain docosahexaenoic acid (DHA) metabolism in vivo. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v. 88, n. 1, p. 79-85, Jan 2013. ISSN 1532-2823. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22766388> >.

180. REILLY, J. J. et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. **BMJ**, v. 330, n. 7504, p. 1357, Jun 2005. ISSN 1756-1833. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908441> >.
181. REYNOLDS, R. M. et al. Is there a gender difference in the associations of birthweight and adult hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity? **Eur J Endocrinol**, v. 152, n. 2, p. 249-53, Feb 2005. ISSN 0804-4643. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15745933> >.
182. RODENBURG, G. et al. Associations of children's appetitive traits with weight and dietary behaviours in the context of general parenting. **PLoS One**, v. 7, n. 12, p. e50642, 2012. ISSN 1932-6203. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23227194> >.
183. RODIN, J. et al. Food cravings in relation to body mass index, restraint and estradiol levels: a repeated measures study in healthy women. **Appetite**, v. 17, n. 3, p. 177-85, Dec 1991. ISSN 0195-6663. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1799280> >.
184. ROMBALDI BERNARDI, J. et al. Fetal and neonatal levels of omega-3: effects on neurodevelopment, nutrition, and growth. **ScientificWorldJournal**, v. 2012, p. 202473, 2012. ISSN 1537-744X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23125553> >.
185. ROSS, B. M.; SEGUIN, J.; SIESWERDA, L. E. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? **Lipids Health Dis**, v. 6, p. 21, 2007. ISSN 1476-511X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17877810> >.
186. SALAM, R. A.; DAS, J. K.; BHUTTA, Z. A. Impact of intrauterine growth restriction on long-term health. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 17, n. 3, p. 249-54, May 2014. ISSN 1473-6519. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613859> >.
187. SALUM, G. A. et al. The multidimensional evaluation and treatment of anxiety in children and adolescents: rationale, design, methods and preliminary findings. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 33, n. 2, p. 181-95, Jun 2011. ISSN 1809-452X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21829913> >.
188. SCHACHTER, S., RODIN, J. **Obese humans and rats**. Washington, DC: Erlbaum/Halsted, 1974.
189. SCHUCHARDT, J. P. et al. Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children. **Eur J Pediatr**, v. 169, n. 2, p. 149-64, Feb 2010. ISSN 1432-1076. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672626> >.
190. SCHUR, E. A. et al. Activation in brain energy regulation and reward centers by food cues varies with choice of visual stimulus. **Int J Obes (Lond)**, v. 33, n. 6, p.

- 653-61, Jun 2009. ISSN 1476-5497. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19365394> >.
191. SCHÄFFER, L. et al. Blunted stress response in small for gestational age neonates. **Pediatr Res**, v. 65, n. 2, p. 231-5, Feb 2009. ISSN 1530-0447. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18948839> >.
192. SEEDS, J. W.; PENG, T. Impaired growth and risk of fetal death: is the tenth percentile the appropriate standard? **Am J Obstet Gynecol**, v. 178, n. 4, p. 658-69, Apr 1998. ISSN 0002-9378. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9579427> >.
193. SEEYAVE, D. M. et al. Ability to delay gratification at age 4 years and risk of overweight at age 11 years. **Arch Pediatr Adolesc Med**, v. 163, n. 4, p. 303-8, Apr 2009. ISSN 1538-3628. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19349558> >.
194. SHANKAR, P.; AHUJA, S.; SRIRAM, K. Non-nutritive sweeteners: review and update. **Nutrition**, v. 29, n. 11-12, p. 1293-9, 2013 Nov-Dec 2013. ISSN 1873-1244. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23845273> >.
195. SILVEIRA, P. P. Playing with food: the fetal programming of food preferences. **Obesity (Silver Spring)**, v. 22, n. 5, p. 1210, May 2014. ISSN 1930-739X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24616175> >.
196. SILVEIRA, P. P. et al. Preliminary evidence for an impulsivity-based thrifty eating phenotype. **Pediatr Res**, v. 71, n. 3, p. 293-8, Mar 2012. ISSN 1530-0447. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278183> >.
197. _____. Association between the seven-repeat allele of the dopamine-4 receptor gene (DRD4) and spontaneous food intake in pre-school children. **Appetite**, v. 73, p. 15-22, Feb 2014. ISSN 1095-8304. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24153108> >.
198. SIMMONDS, D. J.; PEKAR, J. J.; MOSTOFSKY, S. H. Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. **Neuropsychologia**, v. 46, n. 1, p. 224-32, Jan 2008. ISSN 0028-3932. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850833> >.
199. SLADKY, R. et al. Slice-timing effects and their correction in functional MRI. **Neuroimage**, v. 58, n. 2, p. 588-94, Sep 2011. ISSN 1095-9572. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21757015> >.
200. SLATTERY, M. L. et al. Eating patterns and risk of colon cancer. **Am J Epidemiol**, v. 148, n. 1, p. 4-16, Jul 1998. ISSN 0002-9262. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9663397> >.
201. SMITH, A. M. et al. Food choice of tactile defensive children. **Nutrition**, v. 21, n. 1, p. 14-9, Jan 2005. ISSN 0899-9007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15729777> >.

202. SNOEK, H. M. et al. Parental behaviour and adolescents' emotional eating. **Appetite**, v. 49, n. 1, p. 223-30, Jul 2007. ISSN 0195-6663. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17391806> >.
203. _____. Emotional, external, restrained eating and overweight in Dutch adolescents. **Scand J Psychol**, v. 48, n. 1, p. 23-32, Feb 2007. ISSN 0036-5564. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17257366> >.
204. SPENCE, J. C. et al. Examining behavioural susceptibility to obesity among Canadian pre-school children: the role of eating behaviours. **Int J Pediatr Obes**, v. 6, n. 2-2, p. e501-7, Jun 2011. ISSN 1747-7174. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20831463> >.
205. STATISTICS CANADA. **Low Income Cut Offs for 2005 and Low Income measures for 2004**. Catalogue no 75F0002MIE: Statistics Canada, 2005.
206. STEFFEN, L. M. et al. Associations of plant food, dairy product, and meat intakes with 15-y incidence of elevated blood pressure in young black and white adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. **Am J Clin Nutr**, v. 82, n. 6, p. 1169-77; quiz 1363-4, Dec 2005. ISSN 0002-9165. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16332648> >.
207. STEIN, A. D. et al. 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**, v. 139, n. 8, p. 1555-61, Aug 2009. ISSN 1541-6100. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19549753> >.
208. STICE, E. et al. Relation of obesity to consummatory and anticipatory food reward. **Physiol Behav**, v. 97, n. 5, p. 551-60, Jul 2009. ISSN 1873-507X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19328819> >.
209. THARNER, A. et al. Toward an operative diagnosis of fussy/picky eating: a latent profile approach in a population-based cohort. **Int J Behav Nutr Phys Act**, v. 11, p. 14, 2014. ISSN 1479-5868. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24512388> >.
210. UHER, R. et al. Effect of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on food craving. **Biol Psychiatry**, v. 58, n. 10, p. 840-2, Nov 2005. ISSN 0006-3223. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16084855> >.
211. UNTERSCHIEDER, J. et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. **Am J Obstet Gynecol**, v. 208, n. 4, p. 290.e1-6, Apr 2013. ISSN 1097-6868. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23531326> >.
212. _____. Definition and management of fetal growth restriction: a survey of contemporary attitudes. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 174, p. 41-5, Mar 2014. ISSN 1872-7654. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24360357> >.

213. USDA. United States Department of Agriculture. National Nutrient Database for Standard Reference, Release 26. Disponível em: < <http://ndb.nal.usda.gov/ndb/search/list> >. Acesso em: 29 de abril de 2014.
214. VAN DE LAAR, F. A. et al. Eating behaviour and adherence to diet in patients with Type 2 diabetes mellitus. **Diabet Med**, v. 23, n. 7, p. 788-94, Jul 2006. ISSN 0742-3071. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16842485> >.
215. VAN DEN AKKER, K. et al. Impulsivity makes more susceptible to overeating after contextual appetitive conditioning. **Appetite**, v. 70, p. 73-80, Nov 2013. ISSN 1095-8304. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23831016> >.
216. VAN DEN BERG, L. et al. Association between impulsivity, reward responsiveness and body mass index in children. **Int J Obes (Lond)**, v. 35, n. 10, p. 1301-7, Oct 2011. ISSN 1476-5497. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21694699> >.
217. VAN STRIEN, T. et al. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. **International Journal of Eating Disorders**, v. 5, n. 2, p. 295-315, 1986.
218. VAN STRIEN, T. et al. Emotional eating and food intake after sadness and joy. **Appetite**, v. 66, p. 20-5, Jul 2013. ISSN 1095-8304. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23470231> >.
219. _____. Construct validation of the Restraint Scale in normal-weight and overweight females. **Appetite**, v. 49, n. 1, p. 109-21, Jul 2007. ISSN 0195-6663. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17324487> >.
220. VAN STRIEN, T.; HERMAN, C. P.; VERHEIJDEN, M. W. Eating style, overeating, and overweight in a representative Dutch sample. Does external eating play a role? **Appetite**, v. 52, n. 2, p. 380-7, Apr 2009. ISSN 1095-8304. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100301> >.
221. VAN STRIEN, T.; OOSTERVELD, P. The children's DEBQ for assessment of restrained, emotional, and external eating in 7- to 12-year-old children. **Int J Eat Disord**, v. 41, n. 1, p. 72-81, Jan 2008. ISSN 0276-3478. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634965> >.
222. VARRASO, R. et al. Prospective study of dietary patterns and chronic obstructive pulmonary disease among US women. **Am J Clin Nutr**, v. 86, n. 2, p. 488-95, Aug 2007. ISSN 0002-9165. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17684223> >.
223. VENTURA, A. K.; WOROBEY, J. Early influences on the development of food preferences. **Curr Biol**, v. 23, n. 9, p. R401-8, May 2013. ISSN 1879-0445. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23660363> >.
224. VERBEKEN, S. et al. How is reward sensitivity related to bodyweight in children? **Appetite**, v. 58, n. 2, p. 478-83, Apr 2012. ISSN 1095-8304. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22138702> >.

225. VIANA, V.; LOURENÇO, S. Estilo alimentar: adaptação e validação do questionário holandês do comportamento alimentar. **Psicologia: Teoria, Investigação e Prática**, v. XXVI, n. 1, p. 59-71, 2003.
226. WANG, G. J. et al. Evidence of gender differences in the ability to inhibit brain activation elicited by food stimulation. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 106, n. 4, p. 1249-54, Jan 2009. ISSN 1091-6490. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19164587> >.
227. WARDLE, J. et al. Development of the Children's Eating Behaviour Questionnaire. **J Child Psychol Psychiatry**, v. 42, n. 7, p. 963-70, Oct 2001. ISSN 0021-9630. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11693591> >.
228. _____. Eating style and eating behaviour in adolescents. **Appetite**, v. 18, n. 3, p. 167-83, Jun 1992. ISSN 0195-6663. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1510461> >.
229. WEBBER, L. et al. Eating behaviour and weight in children. **Int J Obes (Lond)**, v. 33, n. 1, p. 21-8, Jan 2009. ISSN 1476-5497. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19002146> >.
230. WEINGARTEN, H. P.; ELSTON, D. The phenomenology of food cravings. **Appetite**, v. 15, n. 3, p. 231-46, Dec 1990. ISSN 0195-6663. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2281953> >.
231. WRIGHT, I. C. et al. A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. **Neuroimage**, v. 2, n. 4, p. 244-52, Dec 1995. ISSN 1053-8119. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9343609> >.
232. WÜST, S. et al. Birth weight is associated with salivary cortisol responses to psychosocial stress in adult life. **Psychoneuroendocrinology**, v. 30, n. 6, p. 591-8, Jul 2005. ISSN 0306-4530. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15808929> >.
233. YOKUM, S.; STICE, E. Cognitive regulation of food craving: effects of three cognitive reappraisal strategies on neural response to palatable foods. **Int J Obes (Lond)**, v. 37, n. 12, p. 1565-70, Dec 2013. ISSN 1476-5497. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23567923> >.
234. ZIMMER, L. et al. Modification of dopamine neurotransmission in the nucleus accumbens of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids. **J Lipid Res**, v. 41, n. 1, p. 32-40, Jan 2000. ISSN 0022-2275. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10627499> >.
235. _____. The dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids. **Am J Clin Nutr**, v. 75, n. 4, p. 662-7, Apr 2002. ISSN 0002-9165. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11916751> >.

ANEXO A

Children's Eating Behaviour Questionnaire (CEBQ)

Please read the following statements and tick the boxes most appropriate to your child's eating behaviour.

	Never	Rarely	Some -times	Often	Always	
My child loves food	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	EF
My child eats more when worried	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	EOE
My child has a big appetite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SR*
My child finishes his/her meal quickly	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SE*
My child is interested in food	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	EF
My child is always asking for a drink	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DD
My child refuses new foods at first	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FF
My child eats slowly	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SE
My child eats less when angry	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	EUE
My child enjoys tasting new foods	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FF*
My child eats less when s/he is tired	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	EUE
My child is always asking for food	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FR
My child eats more when annoyed	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	EOE
If allowed to, my child would eat too much	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FR
My child eats more when anxious	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	EOE
My child enjoys a wide variety of foods	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FF*
My child leaves food on his/her plate at the end of a meal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SR
My child takes more than 30 minutes to finish a meal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SE

	Never	Rarely	Some -times	Often	Always	
Given the choice, my child would eat most of the time	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FR
My child looks forward to mealtimes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	EF
My child gets full before his/her meal is finished	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SR
My child enjoys eating	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	EF
My child eats more when she is happy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	EOE
My child is difficult to please with meals	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FF
My child eats less when upset	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	EUE
My child gets full up easily	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SR
My child eats more when s/he has nothing else to do	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	EOE
Even if my child is full up s/he finds room to eat his/her favourite food	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FR
If given the chance, my child would drink continuously throughout the day	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DD
My child cannot eat a meal if s/he has had a snack just before	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SR
If given the chance, my child would always be having a drink	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DD
My child is interested in tasting food s/he hasn't tasted before	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FF*
My child decides that s/he doesn't like a food, even without tasting it	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FF
If given the chance, my child would always have food in his/her mouth	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FR
My child eats more and more slowly during the course of a meal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SE

*Reversed items

Pontuação do CEBQ	
(Nunca=1, Raramente=2, Algumas vezes=3, Frequentemente=4, Sempre=5)	
“Resposta à comida” (<i>food responsiveness</i> - FR)	Média do item FR
“Sobreingestão emocional” (<i>emotional overeating</i> - EOE)	Média do item EOE
“Prazer em comer” (<i>enjoyment of food</i> - EF)	Média do item EF
“Desejo de beber” (<i>desire to drink</i> - DD)	Média do item DD
“Resposta à saciedade” (<i>satiety responsiveness</i> - SR)	Média do item SR
“Ingestão lenta” (<i>slowness in eating</i> - SE)	Média do item SE
“Subingestão emocional” (<i>emotional undereating</i> - EUE)	Média do item EUE
“Seletividade alimentar” (<i>food fussiness</i> - FF)	Média do item FF

QUESTIONÁRIO HOLANDÊS DE COMPORTAMENTO ALIMENTAR–DEBQ

Instruções: Leia cada pergunta e circule a resposta que define melhor o seu comportamento alimentar na situação descrita.

01. Você tem desejo de comer quando se sente irritado (a)?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

02. Se a comida lhe parece apetitosa, você come mais do que o habitual?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

03. Sente desejo de comer quando não tem nada para fazer?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

04. Se o seu peso aumenta, você come menos do que o habitual?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

05. Tem desejo de comer quando se sente deprimido (a) ou desanimado (a)?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

06. Se a comida cheira bem ou tem bom aspecto, você come mais do que o habitual?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

07. Você recusa comida ou bebidas, por estar preocupado (a) com seu peso?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

08. Tem desejo de comer quando se sente sozinho (a)?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

09. Se você vê ou sente o aroma de algo muito gostoso, sente desejo de comer?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

10. Sente desejo de comer quando alguém o (a) deixa “pra baixo”?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

11. Durante as refeições, você tenta comer menos do que gostaria de comer?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

12. Se você tem alguma coisa muito saborosa para comer, come-a de imediato?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

13. Tem desejo de comer quando se sente zangado (a)?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

14. Você controla rigorosamente o que come?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

15. Quando passa por uma padaria, sente vontade de comprar algo gostoso?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

16. Sente desejo de comer quando alguma coisa desagradável parece estar prestes a acontecer?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

17. Você come, propositadamente, alimentos pouco “engordativos”?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

18. Se vê alguém comendo, sente também desejo de comer?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

19. Quando come demais em um dia, você procura comer menos no dia seguinte?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

20. Tem desejo de comer quando se sente ansioso (a), preocupado (a) ou tenso (a)?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

21. Você consegue deixar de comer alimentos muito apetitosos?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

22. Você come menos, propositadamente, para não aumentar o seu peso?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

23. Sente desejo de comer quando as coisas não estão indo bem?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

24. Quando você passa por uma confeitaria ou lanchonete, sente desejo de comer alguma coisa gostosa?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

25. Tem desejo de comer quando se sente impaciente?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

26. Você evita comer entre as refeições porque está controlando o peso?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

27. Você come mais do que o habitual quando vê alguém comendo?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

28. Você tem desejo de comer quando se sente aborrecido (a)?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

29. Você tenta não comer, fora das refeições, porque está controlando o peso?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

30. Tem desejo de comer quando se sente amedrontado(a)?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

31. Você leva em consideração o seu peso, quando escolhe o que vai comer?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

32. Tem desejo de comer quando se sente desapontado(a) ou desiludido (a)?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

33. Quando você prepara uma refeição, sente desejo de petiscar alguma coisa?

(1) nunca (2) raramente (3) às vezes (4) frequentemente (5) muito frequentemente

Escalas	Questões
“Restrição alimentar”	4, 7, 11, 14, 17, 19, 22, 26, 29, 31
“Ingestão emocional”	1, 3 5, 8, 10, 13, 16, 20, 23, 25, 28, 30, 32
“Ingestão externa”	2, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 33