

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

**O TABAGISMO MATERNO DURANTE A GESTAÇÃO
E O CONSUMO ALIMENTAR NA VIDA ADULTA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

CAROLINE AYRES

Porto Alegre, Brasil

2009

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

O TABAGISMO MATERNO DURANTE A GESTAÇÃO E O CONSUMO ALIMENTAR NA VIDA ADULTA

CAROLINE AYRES

Orientador: Marcelo Zubaran Goldani

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil

2009

A985t Ayres, Caroline

O tabagismo materno durante a gestação e o consumo alimentar na vida adulta / Caroline Ayres ; orient. Marcelo Zubaran Goldani. – 2009. 55 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Porto Alegre, BR-RS, 2009.

1. Tabagismo 2. Efeitos adversos 3. Gravidez 4. Exposição materna 5. Troca materno-fetal 6. Consumo de alimentos I. Goldani, Marcelo Zubaran II. Título.

NLM: WQ 175

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO / TESE FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

05/05/2009

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

PROF. DR. Elza Daniel de Mello

[INSTITUIÇÃO] UFRGS

PROF. DR. Fernanda Urruth Fontella

[INSTITUIÇÃO] UFRGS

PROF. DR. Iná da Silva dos Santos

[INSTITUIÇÃO] UFPEL

PROF. DR. Alessandra Pizzato (suplente)

[INSTITUIÇÃO] PUC/RS

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao Professor Marcelo Goldani, meu orientador, e à Professora Patrícia Silveira, minha co-orientadora de coração.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Angel e Marivanda, ao meu irmão, Eduardo, e a minha avó, Manoela, por todo o amor dedicado, compreensão nos momentos de dificuldade e estresse.

Ao Professor Humberto Rosa, pela sua motivação e por ter me apresentado o Professor Marcelo Goldani.

Ao Professor Marcelo Goldani, pela excelente orientação, por ser meu mestre em todos os momentos, pela oportunidade, paciência, sabedoria e ensinamentos no ambulatório pioneiro em seguimento de pré-termos do Hospital de Clínicas.

À Patrícia Silveira em razão da árdua orientação desta pesquisa, não medindo esforços para ensinar sobre comportamento alimentar, pela paciência, excelente orientadora e sempre presente.

Ao André pelas inúmeras sugestões a fim de melhorar este trabalho.

À nutricionista Rosane Baldissera, mais que amiga, uma irmã, sempre comigo em todos os momentos, pronta para ajudar e escutar.

À nutricionista Aline Petter, pela amizade, oportunidades, por ser minha mestra na área da nutrição.

À Marilyn, por sua ajuda incessante com o banco de dados, por seus preciosos ensinamentos estatísticos.

Aos Professores Barbieri e Heloisa Bettiol pela permissão na utilização do Banco de dados usado nesta pesquisa.

À secretária do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Rosane Blanguer, por sua paciência e disponibilidade em todos os momentos, sem falar nas suas preciosas “dicas”.

Ao Maurício, meu amor, por seus conselhos, compreensão e paciência nos momentos de estresse.

A todos meus amigos, pela compreensão nos momentos de ausência.

Ao Programa de Pós-Graduação, oportunidade única.

Ao CNPq devido ao apoio no desenvolvimento desta pesquisa.

RESUMO

Objetivo: Tabagismo materno durante a gestação tem sido associado com obesidade na vida adulta, sem que mecanismos de causalidade tenham sido totalmente esclarecidos. O objetivo deste estudo é determinar se o tabagismo materno durante a gestação está associado à preferência alimentar do filho na vida adulta e conseqüentemente influencia seu estado nutricional.

Métodos: Estudo de coorte realizado entre 01 de junho de 1978 e 31 de maio de 1979, neste período foram incluídos 6973 recém-nascidos vivos na cidade de Ribeirão Preto. Nesta ocasião foram coletadas informações maternas, sócio-econômicas e antropométricas dos recém-nascidos. Após 24 anos, uma amostra representativa de indivíduos (n=2103) foi reavaliada. Os indivíduos responderam a um questionário de frequência alimentar, para avaliação do consumo alimentar (variáveis de desfecho). Após a exclusão de gêmeos, dos recém-nascidos menores que 34 semanas e dos indivíduos que não possuíam informação referente ao tabagismo materno durante a gestação (*missings*), totalizamos uma amostra representativa de 2010 indivíduos. Os indivíduos foram divididos em expostos (n=424) e não expostos ao tabagismo materno durante a gestação (n=1586). Através de análise de Covariância (ANCOVA), foi avaliada a relação entre a exposição ao fumo materno e o desfecho, ajustada para variáveis dos indivíduos e maternas.

Resultados: Indivíduos expostos ao tabagismo materno durante a gestação preferem mais carboidrato em detrimento às proteínas (representada pela variável relação carboidrato/proteína) (P=0,014). Não há associação entre a exposição ao tabagismo durante a gestação e o índice de massa corporal do filho na vida adulta (P=0,332). Ao categorizar os indivíduos conforme sua preferência por carboidratos em relação às proteínas foi encontrada maior percentagem de indivíduos com alta preferência entre os expostos ao tabagismo durante a gestação (P<0,001).

Conclusão: Tabagismo materno durante a gestação está associado com uma preferência alimentar por carboidrato na vida adulta em humanos. É possível que eventos adversos que ocorrem na vida fetal programem de forma persistente a fisiologia e metabolismo do indivíduo, levando a uma alteração do comportamento alimentar, o que poderia contribuir para o aumento da incidência de obesidade descrita nesta população.

Palavras-chave: DOHaD. Consumo alimentar. Programação. Tabagismo materno durante a gestação.

ABSTRACT

Objectives: Maternal smoking during pregnancy has been associated with obesity in adulthood, although the causal mechanisms are yet to be elucidated. This study aimed to determine whether maternal smoking during pregnancy is associated with food preferences of the adult offspring and consequently impact their nutritional status.

Study Design: Cohort study carried out from 01 June 1978 to May 31, 1979, in this period 6973 newborns living in Ribeirão Preto city were included. Information on maternal, socioeconomic, and anthropometric variables was collected on that occasion. After 24 years a representative sample of individuals (n = 2103) was reassessed. The subjects answered a food frequency questionnaire. After exclusion of twins, of newborns less than 34 weeks gestation and subjects who did not have information regarding maternal smoking during pregnancy (missings), a total of 2010 individuals were included in the final analysis. The subjects were categorized in exposed (n = 424) and not exposed to maternal smoking during pregnancy (n = 1586). Through analysis of covariance (ANCOVA), results were adjusted for individual and maternal variables.

Results: Individuals exposed to maternal smoking during pregnancy prefer more carbohydrate to protein (represented by the variable carbohydrate / protein ratio) (P=0.014). No association between exposure to smoking during pregnancy and body mass index of the offspring was found (P=0.332). By categorizing individuals according to their preferences for carbohydrates over proteins, we found a higher percentage of individuals with high preference among those exposed to smoking during pregnancy (P <0.001).

Conclusions: Maternal smoking during pregnancy is associated with a preference for carbohydrate food in adulthood in humans. It is possible that adverse events occurred in fetal life promote persistent changes in the individual physiology and metabolism, leading to altered eating behavior, which could contribute to the increased incidence of obesity reported in this population.

Keywords: DOHaD. Feeding behavior. Programming. Tobacco during gestation.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

| | |
|---------------------------------------|----|
| Figura 1 - Fluxograma da Coorte | 24 |
|---------------------------------------|----|

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Valores da mediana e dos percentis segundo gênero para a relação carboidrato/proteína..... | 28 |
| Tabela 2 - Características materna e do indivíduo em estudo | 31 |
| Tabela 3A - Comparação do consumo alimentar diário entre indivíduos não expostos ao tabagismo materno durante a gestação e indivíduos expostos ao tabagismo materno durante a gestação (análise sem ajustes) | 33 |
| Tabela 3B - Comparação do consumo alimentar diário entre indivíduos não expostos ao tabagismo materno durante a gestação e indivíduos expostos ao tabagismo materno durante a gestação (análise com ajustes)..... | 33 |
| Tabela 4 - Associação entre exposição ao tabagismo durante a gestação e Índice de Massa Corporal (IMC)..... | 34 |
| Tabela 5 - Associação entre exposição ao tabagismo durante a gestação e os diferentes níveis de consumo de carboidratos nos indivíduos adultos | 34 |

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS **

ACTH – Hormônio adrenocorticotrófico

ANOVA - Análise de Variância

ANCOVA - Análise de Covariância

ATP - Adenosina trifosfato

BWR - *Body weight ratio*. Razão de crescimento fetal

CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

DP - Desvio padrão

DOHaD - *Developmental origins of health and disease*. Origens Desenvolvimentistas da saúde e da doença.

EP - Erro padrão

HPA - Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

IC - Intervalo de confiança

IMC - Índice de massa corporal

IPAQ - *International Physical Activity Questionnaire*

METs - *Metabolic cost or unit of resting metabolic rate*

N - Número de indivíduos

NPY - Neuropeptídeo Y

RCIU - Restrição de Crescimento Intra-uterino

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

** Algumas siglas foram mantidas na forma original, em inglês, por serem assim conhecidas internacionalmente.

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 12 |
| 1.1 ORIGENS DESENVOLVIMENTISTAS DA SAÚDE E DA DOENÇA (DOHaD) | 12 |
| 1.2 EFEITOS DO TABAGISMO SOBRE O FETO | 14 |
| 1.3 COMPORTAMENTO ALIMENTAR | 14 |
| 1.4 TABACO, APETITE E NUTRIÇÃO | 16 |
| 2 JUSTIFICATIVA | 19 |
| 3 OBJETIVOS | 20 |
| 4 HIPÓTESE | 21 |
| 5 METODOLOGIA | 22 |
| 6 RESULTADOS | 30 |
| 7 DISCUSSÃO | 35 |
| 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 42 |
| 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 43 |

1 INTRODUÇÃO

Sabe-se que o tabagismo materno durante a gestação pode trazer uma série de consequências para o feto e após o nascimento, como alterações no crescimento fetal (BERNSTEIN *et al.*, 2000; PRINGLE *et al.*, 2005; VIELWERTH *et al.*, 2006), no sistema respiratório (BILLAUD e LEMARIE, 2001), no sistema circulatório (BLAKE *et al.*, 2000), no metabolismo (RODRIGUEZ-MORAN *et al.*, 2007; PRINGLE *et al.*, 2005) e no desenvolvimento, como déficit de atenção, desordens de hiperatividade (THAPAR *et al.*, 2003), dificuldade para leitura, matemática e habilidades relacionadas a esses aspectos (BATSTRA *et al.*, 2003). No entanto, poucos estudos têm avaliado os efeitos em longo prazo da exposição ao tabaco intra-útero em humanos. Foi demonstrado que o tabagismo materno durante a gestação pode estar relacionado com maior risco de sobrepeso em crianças (MENDEZ *et al.*, 2008; VON KRIES *et al.*, 2000). Raros estudos de longo seguimento relatam, por exemplo, maior incidência de obesidade em indivíduos adultos expostos ao tabagismo durante a gestação (POWER e JEFFERIS, 2002).

1.1 ORIGENS DESENVOLVIMENTISTAS DA SAÚDE E DA DOENÇA (DOHaD)

Nos últimos vinte anos, vários pesquisadores têm demonstrado que eventos perinatais podem impactar a saúde do indivíduo em longo prazo. Os relatos iniciais de Barker e colaboradores, relacionando baixo peso ao nascer com maior risco cardiovascular na vida adulta, baseavam-se principalmente na restrição de crescimento intra-uterino (RCIU) como o fator causal dessas associações. A resposta metabólica imediata do feto à desnutrição é o catabolismo, o que potencializa sua habilidade em sobreviver através da redução do uso de substratos e diminuição da taxa metabólica (BARKER, 1998). O feto

adapta-se à desnutrição devido a alterações metabólicas, redistribuição do fluxo sanguíneo, e adaptações na produção de hormônios tanto fetais quanto na placenta, influenciando o crescimento (BARKER, 1998). Segundo Barker *et al.*, a criança desnutrida na vida fetal estabeleceria uma forma poupadora de energia ingerida (HALES e BARKER, 1992).

Os estudos destes pesquisadores em humanos demonstram que, como grupo, pessoas nascidas com baixo peso permanecem biologicamente diferentes daquelas com peso adequado de forma persistente até a vida adulta. Elas apresentaram níveis de pressão arterial mais elevados (BARKER *et al.*, 2002) e maior possibilidade de desenvolver diabetes tipo II (ERIKSSON *et al.*, 2002). Além disso, em achados subseqüentes, foi demonstrado que o baixo peso ao nascer está associado a um padrão alterado de lipídeos plasmáticos (DAVIES *et al.*, 2004), redução da densidade óssea (SZATHMARI *et al.*, 2000), respostas ao estresse diferenciadas (JONES *et al.*, 2006), artérias menos elásticas (PAINTER *et al.*, 2007), padrões de secreção hormonais específicos (JONES *et al.*, 2007; DE ROOIJ *et al.*, 2006^a) e maior incidência de depressão (RICE *et al.*, 2006; THOMPSON *et al.*, 2001).

Entretanto, hoje se sabe que o baixo peso ao nascer pode representar um ambiente intra-uterino adverso, no qual insultos durante a gestação podem trazer consequências em longo prazo para a prole. Relatos interessantes demonstram que efeitos a longo prazo em indivíduos submetidos à desnutrição intra-uterina no primeiro trimestre da gestação não necessariamente são acompanhados por baixo peso ao nascer (KANNISTO *et al.*, 1997; ROSEBOOM *et al.*, 2001).

Neste contexto, é bem conhecido que eventos perinatais podem afetar o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), que medeia a resposta ao estresse por meio da secreção de hormônios glicocorticóides. Por exemplo, o crescimento fetal está relacionado à modulação da resposta ao estresse em crianças, embora não se saiba exatamente a medida

desta influência (JONES *et al.*, 2006). A exposição à fumaça do tabaco também pode afetar a atividade do eixo HPA (GRANGER *et al.*, 2007).

1.2 EFEITOS DO TABAGISMO SOBRE O FETO

O tabagismo durante a gestação é considerado como um insulto que ocorre em um período crítico do desenvolvimento e possivelmente programe a suscetibilidade do indivíduo a determinadas condições patológicas ao longo da vida. Por exemplo, estudos demonstram uma associação entre a exposição ao tabagismo durante a gestação e o sobrepeso na infância (OKEN *et al.*, 2005; VON KRIES *et al.*, 2000). Semelhante a outras agressões ao feto, a exposição ao tabaco durante a gestação associa-se ao baixo peso ao nascer (HORTA *et al.*, 1997; BERNSTEIN *et al.*, 2000; VIELWERTH *et al.*, 2007), porém alguns pesquisadores sugerem que o sobrepeso associado à exposição do feto ao tabagismo materno durante a gestação é independente da restrição de crescimento intra-uterino, podendo ser atribuído a efeitos específicos do cigarro (WIDEROE *et al.*, 2003). Apesar desta associação entre exposição ao tabaco durante a gestação e obesidade na prole, não há relatos de efeitos do tabagismo materno durante a gestação sobre o comportamento alimentar na vida adulta em humanos.

1.3 COMPORTAMENTO ALIMENTAR

O comportamento alimentar pode ser dividido em diferentes fases para melhor compreensão de seus mecanismos. Na fase de iniciação, o “valor” de um objetivo alimentar disponível atrai a atenção do indivíduo para a alimentação. A presença de um estímulo direto do alimento como a visão ou o olfato, pode disparar a fase de iniciação. Uma vez que a

atenção seletiva é alcançada e a motivação para a ingestão alimentar é grande, inicia-se a fase de procura. Este comportamento requer planejamento, aprendizado e memória e depende essencialmente de processos corticais cognitivos. A fase de consumo começa quando o alimento é finalmente presente e ingerido. Embora essa fase envolva uma série de comportamentos estereotipados, também é caracterizada pela degustação dos alimentos ingeridos e de seus nutrientes a nível cefálico e gastrointestinal, assim como pela formação de associações entre os vários atributos sensoriais do alimento. Na sequência, tomam parte da ação os mecanismos de saciedade, por fim levando ao término da refeição, que inclui o fim do consumo, mas também a sensação das consequências da absorção e pós-absorção, assim como o armazenamento dessas sensações em forma de memória associativa para posterior comparação (BERTHOUD *et al.*, 2002).

Os sistemas de aferência de informação para o cérebro em relação ao alimento incluem estímulos externos, como as aferências visuais, olfativas, auditivas e táteis, e estímulos internos, que se subdividem em pré-gástricos (principalmente sabor), gástricos (distensão) e pós-gástricos (ou pré-absortivos). Há ainda estímulos pós-absortivos, que se dividem em (a) mecanismos de transporte de nutrientes e liberação de hormônios locais como a colecistocinina, agindo através da circulação sanguínea ou de nervos sensoriais viscerais; (b) nutrientes agindo em sensores do sistema hepático porta, como a glicose; (c) passos de processamento metabólico e seus mensageiros locais e hormônios agindo nos sensores do fígado, como adenosina trifosfato (ATP) e o glucagon e (d) metabólitos, hormônios e outros fatores originários de vários tecidos circulando no sangue ou no sistema linfático e ativando sensores diretamente no cérebro, como glicose, aminoácidos, insulina e leptina (BERTHOUD *et al.*, 2002).

O hipotálamo é uma estrutura chave na regulação do comportamento alimentar. Em mamíferos, esta estrutura consiste em mais de 40 áreas e núcleos histologicamente distintos, e

muitos deles ainda podem ser subdivididos em subnúcleos. Vários de seus núcleos recebem aferências e enviam eferências a diversas partes do encéfalo e medula espinhal, porém os núcleos mais intensamente envolvidos nesse controle são o núcleo arqueado, o hipotálamo lateral e ventromedial e o núcleo paraventricular (BERTHOUD *et al.*, 2002). Além do estado nutricional, o valor hedônico do alimento e a interação destes dois fatores são importantes na regulação da ingestão alimentar (BERRIDGE, 1991).

O controle periférico do comportamento alimentar é dado principalmente por hormônios produzidos no tecido adiposo (como a leptina, a adiponectina e a resistina), hormônios pancreáticos (como a insulina e o polipeptídeo pancreático) e hormônios produzidos no trato gastrointestinal (como o peptídeo YY, a grelina, a oxintomodulina, a bombesina e a colecistocinina). Por fim, o estado emocional afeta o comportamento alimentar, e diferentes alimentos influenciam nas respostas ao estresse, numa complexa via dupla de regulação e tênue equilíbrio (GIBSON, 2006).

1.4 TABACO, APETITE E NUTRIÇÃO

A influência do tabagismo sobre o apetite e o ganho de peso é bem conhecida (ALBANES *et al.*, 1987). Há uma relação inversa entre o tabagismo e o peso corporal documentada em diferentes estudos (ALBANES *et al.*, 1987; ALLEN *et al.*, 2004), usualmente associada a alterações do consumo calórico, do gasto energético e da preferência por diferentes sabores (WAGER-SRDAR *et al.*, 1984; GRUNBERG, 1982). Outros autores sugerem que diferentes graus de exposição ao tabaco influenciam o metabolismo de forma diversa, podendo estar ligado à resistência à insulina e deposição de gordura central (CHIOLERO *et al.*, 2008). Recentemente, o neuropeptídeo Y (NPY) tem sido proposto como um possível mediador destes efeitos. O NPY é um neuropeptídeo de 36 aminoácidos, sendo

largamente distribuído no cérebro de mamíferos, principalmente no hipotálamo, sendo fundamental no controle hipotalâmico do consumo alimentar, aumentando o apetite (WOODS *et al.*, 1998). Foi demonstrado que a exposição à nicotina reduz o consumo alimentar em resposta à infusão de NPY no hipotálamo de ratos (BISHOP *et al.*, 2002), provavelmente levando à anorexia e diminuição de peso corporal. Sabe-se que a exposição à nicotina durante a gestação pode afetar a produção de NPY hipotalâmico de fetos de macacos (GROVE *et al.*, 2001), porém os possíveis efeitos a longo prazo desta alteração aguda sobre o apetite e a regulação energética da prole são desconhecidos.

Por outro lado, sabe-se que o tabagismo durante a gestação está associado à maior incidência de tabagismo na prole adulta em humanos (AL MAMUN *et al.*, 2006; BUKA *et al.*, 2003; LIEB *et al.*, 2003). Estudos em animais demonstram que a exposição à nicotina durante a gestação está associada a um maior condicionamento às drogas de abuso, assim como maior consumo (FRANKE *et al.*, 2008), o que parece ser mediado por alterações nas vias dopaminérgicas mesolímbicas, classicamente relacionadas a mecanismos de reforço e recompensa. Considerando que alimentos densamente calóricos e altamente palatáveis como os doces ativam as mesmas vias (AVENA *et al.*, 2005) em animais (HAJNAL *et al.*, 2004) e humanos (WANG *et al.*, 2004), pode-se sugerir uma possível influência da exposição ao tabagismo durante a gestação sobre o consumo deste tipo de alimentos.

Além da relação com sobrepeso e obesidade, a preferência alimentar está associada diretamente com o padrão saúde/doença em outros domínios. Dietas pobres em alimentos integrais estão relacionadas com um maior risco de doenças cardiovasculares e maior índice de massa corporal (KATCHER *et al.*, 2008), assim como maior percentual de gordura abdominal. Por outro lado, alguns alimentos são capazes de prevenir doenças crônicas não transmissíveis. Por exemplo, o consumo de legumes e feijão (alimentos ricos em fibras) é inversamente associado com o risco de diabetes tipo 2 (VILLEGAS *et al.*, 2008).

Alguns estudos afirmam que o efeito da composição da dieta, isto é, o tipo de nutriente escolhido em uma dieta, pode interferir no controle do apetite. Este, por sua vez, é um mecanismo sensível importante na definição do controle da ingestão de alimentos, que também pode estar associado às preferências alimentares, à distribuição do nutriente nas dietas, às preferências inatas de sabor, à resposta pós-prandial do nutriente no plasma, à disponibilidade e à variedade alimentar (BLUNDE, 1998; NAGYOVA *et al.*, 2003; ORNISH, 1999).

Existem diversos métodos para avaliar o consumo alimentar. O questionário de frequência alimentar é considerado o mais prático e informativo método de avaliação da ingestão dietética, e fundamentalmente importante em estudos epidemiológicos que relacionam a dieta com a ocorrência de doenças crônicas não transmissíveis. O questionário de frequência alimentar foi desenhado para obter informação qualitativa, semi-quantitativa ou quantitativa sobre o padrão alimentar e a ingestão de alimentos ou nutrientes específicos. O questionário possui basicamente dois componentes: uma lista de alimentos e um espaço, no qual o indivíduo responderá com que frequência consome cada alimento (FISBERG *et al.*, 2005).

2 JUSTIFICATIVA

Diversos estudos têm demonstrado que existe uma associação entre tabagismo materno e sobrepeso na infância. Entretanto, apesar do conhecido efeito do tabagismo sobre o apetite e o comportamento alimentar, não existem estudos demonstrando a associação entre o tabagismo materno durante a gestação e o padrão de preferência alimentar na vida adulta dos filhos.

3 OBJETIVOS

O objetivo geral desse estudo é determinar se o tabagismo materno durante a gestação está associado à preferência alimentar dos filhos na vida adulta, independente da restrição de crescimento fetal.

Objetivos específicos:

1. Avaliar a ingestão de diferentes proporções de calorias totais e macronutrientes (gordura, proteína, carboidrato) em indivíduos adultos expostos ao tabagismo materno durante a gestação e indivíduos não expostos ao tabagismo materno durante a gestação.
2. Estudar a associação entre exposição ao tabagismo durante a gestação e índice de massa corporal na vida adulta.
3. Estudar a associação entre o tabagismo materno durante a gestação e os diferentes níveis de consumo de carboidratos nos indivíduos adultos.

4 HIPÓTESE

Esta pesquisa trabalhou com a hipótese de que a exposição ao tabagismo materno durante a gestação afeta o consumo alimentar de macronutrientes, aumentando o consumo diário de carboidratos, contribuindo para a gênese da obesidade.

5 METODOLOGIA

Geral - O estudo foi realizado em um município localizado no Nordeste do Estado de São Paulo, a 313 km da capital. Com 504.923 habitantes, segundo o Censo Demográfico de 2.000, o município de Ribeirão Preto, hoje com 150 anos, encontra-se entre os maiores do Estado de São Paulo e do Brasil.

Este é um estudo de coorte prospectiva, conduzido no Departamento de Puericultura e Pediatria - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/Universidade de São Paulo. As variáveis deste estudo são provenientes do projeto temático intitulado "De saúde perinatal para a saúde de adultos jovens: estudo de uma coorte de nascidos em 1978/79 nos hospitais de Ribeirão Preto, SP" (BARBIERI *et al.*, 2006). Entre 01 de junho de 1978 e 31 de maio de 1979, foram incluídos 6973 recém-nascidos vivos na cidade de Ribeirão Preto (6827 partos únicos e 146 gemelares). Dos 6827 partos únicos, 246 morreram durante o primeiro ano de vida e 97 morreram antes dos 20 anos de idade, somando um total de 343 mortes (OLIVEIRA *et al.*, 2004).

Dados maternos e paternos, como situação social da família, atenção médica à gestação e parto, duração da gestação e anamnese, e dados dos recém-nascidos, como dados antropométricos, foram coletados no momento do nascimento, por uma equipe treinada. Foram obtidos consentimento livre e esclarecido dos participantes do estudo, com aprovação ética através do Comitê de Bioética do Grupo de Estudos de Pós - Graduação do Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto.

Esta coorte tem quatro fases: (1) indivíduos foram incluídos no nascimento, onde foram coletados os dados iniciais; (2) uma amostra foi reavaliada na idade de 9-10 anos; (3) reavaliação dos indivíduos masculinos com 18 anos e (4) uma amostra de adultos jovens (23 a 25 anos) foi reavaliada através de questionários entre 2002 a 2004. O presente estudo utilizou

para análise a primeira e a quarta fase. Entre abril de 2002 e maio de 2004, 2103 indivíduos foram chamados para nova avaliação (amostra aleatória), caracterizando a quarta fase desta coorte. Neste momento foi realizada uma anamnese sobre o estilo de vida dos indivíduos (incluindo informação referente à atividade física), aplicação de questionários socioeconômicos, exame físico, avaliação antropométrica, exames bioquímicos e avaliação nutricional (através do questionário de frequência alimentar semi-quantitativo).

A descrição da coorte e a comparação dessa amostra com a população original foram publicadas (BARBIERI *et al.*, 2006; GOLDANI *et al.*, 2004^a). Não foram incluídos os gêmeos e os recém-nascidos com menos de 34 semanas. Os gêmeos não foram incluídos porque o fato de ser uma gestação múltipla faz com que os recém-nascidos tenham o potencial de crescimento menor, e este fator poderia influenciar na preferência alimentar (BARBIERI *et al.*, 2009). Os recém-nascidos com menos de 34 semanas não foram incluídos porque o número de tais nascimentos era pequeno, prejudicando o cálculo da razão de crescimento fetal que é feito com base nos dados da população local. Após a não inclusão dos indivíduos com os critérios acima, totalizamos 2050 indivíduos para análise. Desses, 40 indivíduos não foram incluídos por não possuir informação referente ao tabagismo materno durante a gestação. O fluxograma da coorte é representado na Figura 1.

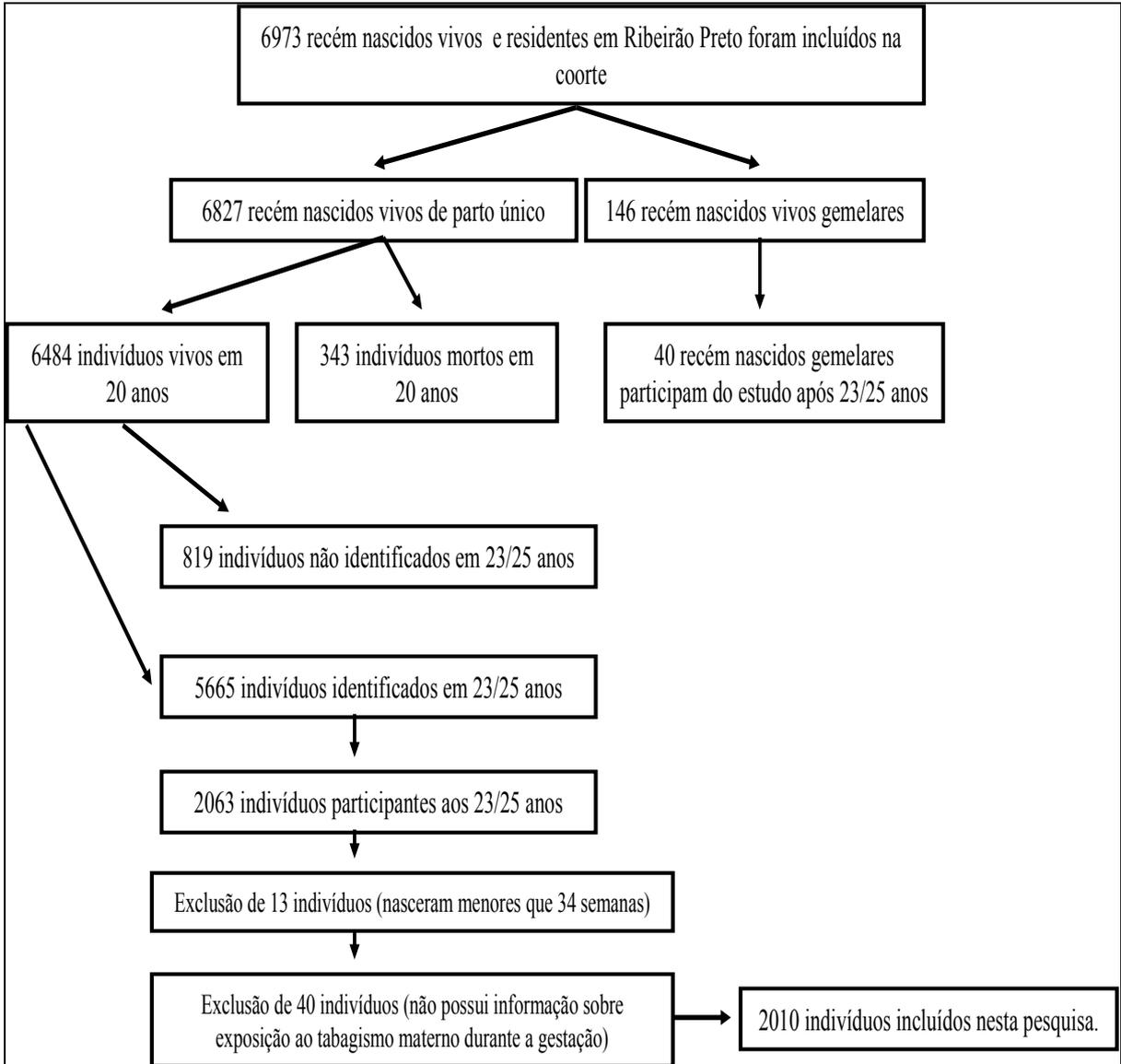


Figura 1 – Fluxograma da Coorte

Fonte: Adaptado de Oliveira (2004)

Neste estudo, dividimos os adultos jovens estudados em dois grupos:

- Adultos que foram expostos ao tabagismo materno na vida uterina (n=424);
- Adultos que não foram expostos ao tabagismo materno na vida uterina (n=1586).

- Desfecho

A composição da dieta habitual consumida pelos indivíduos em estudo foram analisados usando um questionário de frequência alimentar validada semi-quantitativa

baseado em estudos de prevenção de doenças crônicas não transmissíveis, desenvolvido e adaptado para a população brasileira (TOMITA *et al.*, 2002; MOLINA *et al.*, 2007). O questionário contemplou 75 alimentos, e perguntas sobre a ingestão habitual dos macronutrientes, levando em conta a frequência em que eram consumidos os alimentos (diariamente, semanalmente ou mensalmente), assim como o tamanho das porções consumidas. Um álbum de fotografia foi usado para minimizar o viés de memória e melhorar a qualidade da informação sobre o tamanho das porções. A entrevista dietética foi realizada por nutricionista treinada (MOLINA *et al.*, 2007). O questionário de frequência alimentar tem a capacidade de classificar os indivíduos segundo seus padrões alimentares habituais.

O total de calorias consumida por dia e o percentual de gordura, carboidrato e proteína consumidos por dia foram calculadas usando o software DietPRO 4.0 programa profissional (Software de Agromídia Ltda). Após esta análise nutricional, comparamos o consumo alimentar entre os grupos estudados (expostos ou não expostos ao tabagismo materno durante a gestação), em especial o consumo dos macronutrientes. A relação carboidrato/proteína foi calculada dividindo a quantidade de carboidrato (em gramas) consumida pela quantidade de proteína (em gramas) consumida.

As variáveis dependentes utilizadas foram:

- a) total de calorias consumidas por dia em Kcal;
- b) percentual de carboidrato em relação às calorias totais;
- c) percentual de proteína em relação às calorias totais;
- d) percentual de gordura em relação às calorias totais;
- e) relação carboidrato/proteína (LAYMAN *et al.*, 2003).

Todas as variáveis de desfecho foram utilizadas de forma contínua para o objetivo 1 e 2 e, para o objetivo 3, os indivíduos foram categorizados em percentis conforme sua preferência por carboidratos em relação às proteínas (utilizando a relação

carboidrato/proteína). O consumo foi dividido em alta preferência, média preferência, e baixa preferência.

- Variável Independente ou Preditora

O dado do tabagismo materno durante a gestação foi utilizado como variável independente. Esta variável foi obtida através da informação materna quanto ao uso de cigarros durante a gestação, sendo codificado como variável categórica, onde classificamos em: fumou em qualquer momento da gestação versus não fumou durante a gestação, resultando na variável tabagismo materno (sim ou não). Qualquer quantidade relatada de tabagismo durante a gestação foi considerada como exposição.

- Co-variáveis

- a) Razão de crescimento fetal do indivíduo em estudo - Kramer e colaboradores definiram a severidade da restrição com base na razão de crescimento fetal (BWR), que é constituída pela razão do peso ao nascer observado e a média do peso ao nascer específico para idade gestacional e gênero em uma determinada população. Dessa forma, o grau de restrição pode ser categorizado em $BWR \geq 0,85$ como ausência de restrição; $BWR < 0,85$ e $\geq 0,75$ como restrição moderada e $BWR < 0,75$ como restrição grave (KRAMER *et al.*, 1999). Para este estudo utilizamos a variável de forma contínua;
- b) A classificação da prática de atividade física foi avaliada através de um questionário padronizado, *International Physical Activity Questionnaire* - IPAQ (HALLAL e VICTORA, 2004), utilizando a medida de METs-minuto/semana, que é uma estimativa da energia gasta multiplicando-se a média de horas gastas por semana pela intensidade expressa em METs (*metabolic cost or unit of resting*,

metabolic rate ou equivalente metabólico) e dividindo os indivíduos nas categorias “ativos” e “sedentários” (LAMONTE *et al.*, 2000);

- c) Índice de massa corporal (IMC) do indivíduo em estudo - foi calculado dividindo o peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros (KEYS *et al.*, 1972). A variável foi utilizada de forma contínua. Para o objetivo 02 foi realizada uma categorização baseada nos critérios da Organização Mundial da Saúde, quando definimos como desnutridos os indivíduos que tinham IMC menor que 18,49 Kg/m²; como eutróficos os indivíduos que tinham IMC entre 18,5 a 24,9 Kg/m² e como sobrepeso/obesidade os indivíduos que tinham IMC acima de 25,00 Kg/m².
- d) Hábito de fumar do indivíduo em estudo - Esta variável foi categorizada em não fumante, ex-fumante ou fumante;
- e) Escolaridade do indivíduo em estudo - Esta variável foi categorizada em três categorias quanto ao tempo (em anos) de estudo com aprovação: 0-8 anos, 9-11 anos e acima de 12 anos;
- f) Gênero do indivíduo em estudo - Os indivíduos da coorte foram divididos por gênero (feminino e masculino);
- g) Escolaridade materna - Esta variável foi categorizada em quatro categorias quanto ao tempo (em anos) de estudo com aprovação: 0-4 anos, 5-8 anos, 9-11 anos e acima de 12 anos.

- Análise Estatística

Geral - Dados simétricos contínuos foram expressos através de médias e desvio padrão da média ou frequência e percentagem.

Objetivo 1 - A relação entre cada desfecho e a variável preditora (tabagismo materno durante a gestação) foi analisada através da Análise de Covariância. Como variáveis

dependentes estão os diferentes consumos alimentares (total de calorias, percentuais de gorduras, percentuais de proteínas, percentuais de carboidratos e relação carboidrato/proteína) e como variável independente o tabagismo durante a gestação (sim ou não). A análise foi ajustada pelas seguintes co-variáveis: atividade física do indivíduo, hábito de fumar do indivíduo, escolaridade da mãe, escolaridade do indivíduo, IMC do indivíduo, gênero e a BWR. As co-variáveis foram selecionadas considerando fatores sabidamente relacionados ao consumo alimentar e realizando uma análise prévia simples entre a co-variável e cada desfecho, permanecendo as co-variáveis significativas ou biologicamente importantes. Na análise prévia foram utilizados os testes t de *Student*, ANOVA ou correlação.

Objetivo 2 - Foi realizado teste do Qui-quadrado, analisando a associação entre exposição ao tabagismo durante a gestação e três categorias de IMC.

Objetivo 3 - Os indivíduos foram categorizados conforme sua preferência (medida através do consumo alimentar) por carboidratos em relação às proteínas (utilizando a relação carboidrato/proteína). O consumo foi dividido em alta preferência por carboidratos (valores superiores ao percentil 75), média preferência por carboidratos (entre percentis 25 a 75) e baixa preferência por carboidratos (inferior ao percentil 25). Os valores da mediana e dos percentis segundo gênero são apresentados na Tabela 1. Foi realizado teste do Qui-quadrado analisando a exposição ao tabagismo durante a gestação nestas categorias.

Tabela 1 - Valores da mediana e dos percentis segundo gênero para a relação carboidrato/proteína

| Gênero | Percentil 25 | Mediana | Percentil 75 |
|---------------|---------------------|----------------|---------------------|
| Masculino | 2,46 | 3,01 | 3,66 |
| Feminino | 2,46 | 3,02 | 3,74 |

O nível de significância foi estabelecido em 5% para todas as análises. Foi utilizado o SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 15.0.

6 RESULTADOS

Geral - O total de indivíduos analisados foi de 2010 (sem *missings*).

Entre as características maternas, o número de gestantes não fumantes foi de 1586 (77,4%), enquanto 424 (20,7%) relataram o hábito de fumar em 1978, primeira fase da coorte. Entre as mães com baixa escolaridade foi encontrada maior proporção de tabagistas.

Entre as características dos indivíduos em estudo, foi encontrada associação entre o hábito de fumar do indivíduo e a exposição ao tabagismo durante a gestação ($P=0,004$). A média de idade dos indivíduos adultos estudados foi 23,92 anos (DP= 0,7 anos) e a média de peso corporal foi de 69,77kg (DP= 16,40kg). Em média os indivíduos consumiam diariamente 2.121 Kcal (DP= 726,25Kcal), sendo que a média de proteínas consumidas por dia em percentuais foi de 15,61% (DP= 3,23%), a média de carboidratos consumidos por dia em percentuais foi de 47,50% (DP= 6,99%), a média de gordura consumida por dia em percentuais foi de 35,4% (DP= 5,50%). Outras características de cada grupo estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2 - Características materna e do indivíduo em estudo

| Variável | n | Exposição ao tabagismo materno durante a gestação | | | | P* |
|--|-------|---|-------|-------------|-------|----------|
| | | Não (n=1586) | | Sim (n=424) | | |
| Razão de Crescimento Fetal | 2010 | 1,02 | 0,131 | 0,96 | 0,145 | <0,001* |
| Índice de Massa Corporal (Kg/m²) | 2003 | 24,22 | 4,909 | 24,47 | 4,526 | 0,355* |
| Escolaridade Materna | | | | | | 0,047** |
| 0 a 4 anos | 912 | 713 | 45,0% | 199 | 47,0% | |
| 5 a 8 anos | 552 | 421 | 26,5% | 131 | 31,0% | |
| 9 a 11 anos | 331 | 275 | 17,3% | 56 | 13,2% | |
| ≥12 anos | 214 | 177 | 11,2% | 37 | 8,7% | |
| Gênero | | | | | | 0,825** |
| Masculino | 976 | 761 | 48,0% | 206 | 48,6% | |
| Feminino | 1.043 | 825 | 52,0% | 218 | 51,4% | |
| Escolaridade do Indivíduo em estudo | | | | | | <0,001** |
| 1 a 8 anos | 313 | 224 | 14,1% | 89 | 21,0% | |
| 9 a 11 anos | 1.014 | 790 | 49,8% | 224 | 52,8% | |
| ≥12 anos | 683 | 572 | 36,1% | 111 | 26,2% | |
| Hábito de fumar do Indivíduo em estudo | | | | | | 0,004** |
| Não fumante | 1.517 | 1.217 | 76,7% | 300 | 70,8% | |
| Exfumante | 150 | 121 | 7,6% | 29 | 6,8% | |
| Fumante | 345 | 248 | 15,6% | 95 | 22,4% | |
| Atividade física do Indivíduo em estudo | | | | | | 0,661** |
| Não sedentário | 1.580 | 1.250 | 78,8% | 330 | 77,8% | |
| Sedentário | 430 | 336 | 21,2% | 94 | 22,2% | |

Legenda: Dados apresentados como média (DP) ou n (%). * Valor p para o teste t de student; **Valor p para o teste qui-quadrado. Os valores totais podem diferir devido a dados faltantes (missing data).

Objetivo 1 - O consumo calórico total não foi diferente entre os grupos de adultos exposto ou não ao tabagismo materno durante a gestação ($P=0,970$). Também não foram encontradas diferenças no consumo de gorduras ($P=0,322$), proteínas ($P=0,148$) e carboidratos ($P=0,143$). No entanto, os indivíduos expostos ao tabagismo durante a gestação consomem, em média, mais carboidratos em relação às proteínas ao analisar a relação carboidrato/proteína ($P=0,014$). Tabela 3A dados brutos (sem ajustes) e Tabela 03B dados ajustados.

Tabela 3A - Comparação do consumo alimentar diário entre indivíduos não expostos ao tabagismo materno durante a gestação e os indivíduos expostos ao tabagismo materno durante a gestação*

| | Indivíduos não expostos ao tabagismo materno durante a gestação | | | | Indivíduos expostos ao tabagismo materno durante a gestação | | | | P |
|------------------------------|--|----------|----------|----------|--|---------|----------|----------|-------|
| | Média | EP | IC-95% | | Média | EP | IC-95% | | |
| Total de calorias (Kcal) | 2.114,89 | (18,314) | 2.078,98 | 2.150,81 | 2.164,56 | (35,42) | 2.095,10 | 2.234,03 | 0,262 |
| Proteínas (%) | 15,72 | (0,081) | 15,56 | 15,88 | 15,21 | (0,157) | 14,90 | 15,52 | 0,004 |
| Carboidratos (%) | 47,28 | (0,175) | 46,94 | 47,62 | 48,20 | (0,339) | 47,54 | 48,87 | 0,014 |
| Gorduras (%) | 35,53 | (0,138) | 35,26 | 35,80 | 35,10 | (0,267) | 34,57 | 35,62 | 0,137 |
| Relação Carboidrato/Proteína | 3,15 | (0,029) | 3,10 | 3,21 | 3,39 | (0,055) | 3,28 | 3,50 | 0,000 |

* Médias, EPs e Valor P não ajustados. O teste estatístico utilizado nesta análise foi a ANOVA.

Tabela 3B - Comparação do consumo alimentar diário entre indivíduos não expostos ao tabagismo materno durante a gestação e os indivíduos expostos ao tabagismo materno durante a gestação*

| | Indivíduos não expostos ao tabagismo materno durante a gestação | | | | Indivíduos expostos ao tabagismo materno durante a gestação | | | | P |
|------------------------------|--|----------|----------|----------|--|----------|----------|----------|-------|
| | Média | EP | IC-95% | | Média | EP | IC-95% | | |
| Total de calorias (Kcal) | 2.126,56 | (17,198) | 2.092,84 | 2.160,30 | 2.125,13 | (33,656) | 2.059,13 | 2.191,14 | 0,970 |
| Proteínas (%) | 15,67 | (0,076) | 15,52 | 15,82 | 15,43 | (0,149) | 15,13 | 15,72 | 0,148 |
| Carboidratos (%) | 47,35 | (0,172) | 47,01 | 47,69 | 47,91 | (0,336) | 47,25 | 48,56 | 0,143 |
| Gorduras (%) | 35,51 | (0,138) | 35,24 | 35,78 | 35,21 | (0,270) | 34,68 | 35,74 | 0,322 |
| Relação Carboidrato/Proteína | 3,17 | (0,027) | 3,12 | 3,23 | 3,32 | (0,053) | 3,22 | 3,43 | 0,014 |

* Ajustado para dados do indivíduo em estudo (atividade física, hábito de fumar, escolaridade, índice de massa corporal, gênero, razão de crescimento fetal) e escolaridade materna. O teste estatístico utilizado nesta análise foi a Análise de Covariância (ANCOVA).

Objetivo 2 - Não foi encontrada associação entre exposição ao tabagismo materno durante a gestação e o sobrepeso/obesidade ($P=0,332$). Tabela 4.

Tabela 4 - Associação entre exposição ao tabagismo durante a gestação e o Índice de Massa Corporal (IMC)*

| IMC (Kg/m ²) | Total | Indivíduos não expostos ao tabagismo materno durante a gestação | | Indivíduos expostos ao tabagismo materno durante a gestação | |
|---------------------------|-------|---|------|---|------|
| | | n | % | n | % |
| < 18,49 | 118 | 97 | 6,1 | 21 | 5,0 |
| 18,5 - 24,9 | 1168 | 929 | 58,8 | 234 | 56,1 |
| >= 25,0 | 717 | 554 | 35,1 | 162 | 38,8 |

*O teste estatístico utilizado nesta análise foi Teste do Qui-quadrado. Valor $P=0,332$

Objetivo 3 - Observamos que nos indivíduos expostos ao tabagismo materno durante a gestação há maior percentagem de alta preferência por carboidratos (33,3 %) em relação aos indivíduos não expostos ao tabagismo materno durante a gestação, onde o percentual de alta preferência por carboidratos foi de 22,7 % ($P<0,001$). Tabela 05.

Tabela 5: Associação entre exposição ao tabagismo durante a gestação e os diferentes níveis de consumo de carboidratos nos indivíduos adultos.

| Consumo* | Total | Indivíduos não expostos ao tabagismo materno durante a gestação | | Indivíduos expostos ao tabagismo materno durante a gestação | |
|------------------------------------|-------|---|------|---|------|
| | | n | % | n | % |
| Baixa preferência por carboidratos | 499 | 400 | 25,2 | 99 | 23,3 |
| Média preferência por carboidratos | 1010 | 826 | 52,1 | 184 | 43,4 |
| Alta preferência por carboidratos | 501 | 360 | 22,7 | 141 | 33,3 |

*Consumo foi dividido em e baixa preferência (inferior ao percentil 25), média preferência (entre percentis 25 a 75) e alta preferência (valores superiores ao percentil 75). O teste estatístico utilizado nesta análise foi Teste do Qui-quadrado. Valor $P=0,001$

7 DISCUSSÃO

Este estudo comprovou a hipótese de que haveria diferença no consumo alimentar entre os indivíduos expostos ao tabagismo materno durante a gestação e os indivíduos não expostos ao tabagismo materno durante a gestação. O tamanho de efeito encontrado foi pequeno, porém possivelmente significativo do ponto de vista populacional.

Neste estudo, observamos que indivíduos expostos ao tabagismo durante a gestação apresentaram uma maior preferência pelo consumo de carboidratos em relação às proteínas na vida adulta. Além disto, determinamos que não há associação entre a exposição ao tabagismo durante a gestação e o IMC do filho na vida adulta. Por fim, ao categorizar os indivíduos conforme sua preferência por carboidratos em relação às proteínas encontramos maior percentagem de indivíduos com alta preferência entre os expostos ao tabagismo durante a gestação.

É possível que o ambiente fetal influencie no comportamento do indivíduo em longo prazo, o tornando mais ou menos vulnerável a diferentes estímulos ambientais na vida adulta. Esta vulnerabilidade possivelmente se associe a maior ou menor risco para doenças metabólicas do adulto.

Os resultados desta pesquisa foram ajustados para algumas variáveis que poderiam influenciar o desfecho. Um estudo demonstrou que a restrição de crescimento intra-uterino altera a preferência alimentar (BARBIERI *et al.*, 2009), então a análise foi ajustada para esta variável e o efeito no consumo alimentar foi presente após a análise. Além disso, ajustamos para o IMC atual do indivíduo, uma vez que os indivíduos com maior IMC poderiam consumir uma maior quantidade de alimentos. Ajustamos para situação socioeconômica, quando usamos a escolaridade materna e do indivíduo em estudo, porque em uma família com menor acesso seria de se esperar que comessem mais carboidratos do que proteínas, uma vez

que os alimentos ricos em carboidrato têm menor preço comparado com alimentos ricos em proteína. O gênero também foi usado como fator de ajuste, pois é sabido que comparando um homem e uma mulher, o consumo alimentar do homem é maior. Por outro lado, a atividade física também influencia, porque o indivíduo poderia ter seu peso menor em função do esporte ou ainda, consumir mais calorias por ter um maior gasto energético, portanto também foi incluída na análise. E por fim, o hábito de fumar do filho também foi considerado, porque já foi demonstrado que ex-fumantes e fumantes tem uma padrão alimentar alterado quando comparados com não fumantes. Os resultados persistem apesar dos ajustes e possivelmente a preferência alimentar se deva mesmo a uma alteração persistente da fisiologia do indivíduo devido à exposição ao tabagismo materno durante a gestação.

Diferentes eventos que ocorrem no início da vida afetam o eixo HPA, como por exemplo, o estresse na gestação e a desnutrição materna. O eixo HPA foi proposto por ser suscetível à programação fetal, o processo pelo qual um ambiente adverso fetal gera alterações fisiológicas e metabólicas permanentes. Propõe-se a hipótese que a exposição fetal a circunstâncias adversas altera o eixo de HPA, levando à atividade aumentada e maiores concentrações de cortisol subsequentes (DE ROOIJ *et al.*, 2006^b) e programando o risco para doenças mais tarde na vida. Um estudo feito com ovelhas demonstrou que a desnutrição materna está relacionada com maior sensibilidade do eixo HPA (CHADIO *et al.*, 2007).

O tabagismo materno, por sua vez, também afeta o funcionamento do eixo HPA, levando ao aumento dos níveis de ACTH em humanos (MCDONALD *et al.*, 2006) e ao aumento do cortisol salivar em humanos (GRANGER *et al.*, 2007). O eixo HPA tem uma regulação extremamente fina no período pré e pós-natal imediato, possuindo alta plasticidade. Distúrbios no padrão normal de secreção de glicocorticóides neste período crítico podem alterar de forma definitiva as respostas do organismo ao estresse (MCEWEN, 2002). Desta

forma, o estresse neonatal parece poder “programar” o sistema neuroendócrino de forma persistente até a vida adulta, tornando o indivíduo suscetível a várias condições patológicas.

É feita a hipótese que o eixo HPA está intimamente envolvido na programação, onde mudanças adaptativas são feitas em resposta a exposições em útero, que subsequentemente vão se apresentar pouco adaptativas na vida extra-uterina. Por exemplo, um estudo de coorte prospectivo teve como objetivo determinar se o tabagismo materno está associado com programação do eixo HPA fetal, demonstrando que crianças expostas à fumaça do tabaco no útero têm níveis de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) significativamente elevados quando comparado com as crianças que não foram expostas ao tabaco na vida uterina (MCDONALD *et al.*, 2006).

Outro achado aponta que em nosso estudo não encontramos associação entre tabagismo materno durante a gestação e IMC, apesar dos relatos correlacionando exposição ao tabagismo durante a gravidez e obesidade na vida adulta dos filhos. Uma explicação para isto é que nossa coorte é composta por adultos jovens e é provável que o sobrepeso seja expressivo mais tarde na vida adulta. Outra explicação para este achado é que a obesidade vem aumentando no Brasil, por outro lado o hábito de fumar vem diminuindo. Isso significa que possivelmente outros componentes relacionados à patogênese da obesidade estão sendo mais evidentes, portanto o tamanho do efeito do tabagismo sobre o peso corporal torna-se pequeno. Logo, o desenho deste estudo não seria o mais adequado para verificar essa associação (GOLDANI *et al.*, 2000). Embora alguns estudos demonstrem que o tabagismo materno se associa com sobrepeso na infância (VON KRIES *et al.*, 2002), poucos foram feitos em adultos (POWER e JEFFERIS, 2002). É possível que uma resposta adaptativa diferencial ao meio propicie diferenças na composição corporal que não necessariamente se refletem no peso total. Uma limitação do presente estudo é a falta do cálculo para o percentual de gordura

corporal, uma vez que não tínhamos esse dado coletado, e o IMC não tem a capacidade de discernir entre peso magro e peso gordo.

Outros estudos em animais também não encontraram uma associação entre exposição à nicotina durante a gestação e ganho de peso corporal (FRANKE *et al.*, 2008). Interessantemente, o mesmo estudo demonstra que apesar de não haver diferença no grupo exposto à nicotina em relação ao peso corporal, há alterações significativas em relação ao circuito neural que está relacionado com reforço natural e de drogas. Em outro estudo, viu-se que recém-nascidos expostos ao tabagismo durante a gestação têm maior dificuldade de autorregulação e são mais excitáveis. Nos primeiros cinco dias de vida ainda é possível observar sinais de abstinência (LAW *et al.*, 2003), e mesmo após o fim do período de meia vida da nicotina (entre os 10 e 27 dias de vida) ainda se pode verificar que estes recém-nascidos necessitam de mais consolo e são mais irritáveis que recém-nascidos não expostos (LAW *et al.*, 2003). Semelhantemente ao que ocorre durante a adição a substâncias de abuso, a presença de sinais de abstinência indica a possível sensibilização do sistema dopaminérgico mesolímbico nestes recém-nascidos pela exposição ao tabaco durante a gestação. Ou seja, estes recém-nascidos são mais sensíveis aos efeitos da droga à qual foram expostos. Realmente, sabe-se que indivíduos expostos ao tabagismo durante a gestação têm maior risco de se tornarem fumantes na vida adulta (BUKA *et al.*, 2003; LIEB *et al.*, 2003), e este achado foi replicado em nosso estudo.

O efeito que observamos em relação à preferência por carboidratos poderia ser uma sensibilização cruzada. Neste fenômeno, indivíduos sensibilizados com uma droga são mais sensíveis à ação de outra droga (CADONI *et al.*, 2008). Considerando as semelhanças na ativação do sistema dopaminérgico mesolímbico frente ao uso de drogas e ao consumo de alimentos hiperpalatáveis, alguns autores consideram que estes alimentos possam ser aditivos (AVENA *et al.*, 2005). Logo, a exposição ao tabagismo durante a gestação poderia levar a

uma sensibilização cruzada e favorecer o consumo de alimentos palatáveis na vida adulta. Corroborando com esta hipótese, já foi demonstrada sensibilização cruzada entre cocaína e morfina e alimentos em animais (LE MERRER e STEPHENS, 2006), assim como entre nicotina e metilfenidato (WOOTERS *et al.*, 2008).

Importante ressaltar que estamos propondo uma nova hipótese, na qual a gênese da obesidade relacionada com tabagismo pode ocorrer de forma independente do peso ao nascer, e relaciona-se com os mecanismos de estímulos hedônicos mediado pelo sistema dopaminérgico, relacionados aos mecanismos da drogadição.

Como explicação alternativa para nossos achados, é possível que a exposição ao tabaco em um momento crítico de formação de estruturas relacionadas ao consumo de alimentos palatáveis estabeleça um padrão particular de funcionamento destas vias, levando a uma alteração crônica no consumo alimentar. Em consonância com esta proposta, um estudo demonstrou que a exposição à nicotina durante a gestação diminui a expressão gênica de NPY no núcleo arqueado dos filhotes em macacos (GROVE *et al.*, 2001), e, portanto influencia o desenvolvimento de núcleos hipotalâmicos envolvidos no controle do apetite e gasto energético. Nosso estudo sugere que o tabagismo materno é associado com uma preferência específica por alimentos palatáveis dos filhos na vida adulta, o que poderia resultar de uma alteração permanente do funcionamento do hipotálamo e/ou de vias relacionadas à recompensa, “programada” pela exposição ao tabaco durante a gestação.

Durante a vida fetal os tecidos e órgãos do corpo passam pelo chamado período crítico de desenvolvimento (WIDDOWSON e MCCANCE, 1975). Este período pode coincidir com períodos de rápida divisão celular. Dentro deste contexto surgiu o conceito de “programação”, quando um estímulo ou insulto aplicado em um período crítico de desenvolvimento pode prejudicar a função de uma estrutura ou “ajustar” um sistema fisiológico (BARKER *et al.*, 1993; LUCAS, 1994; SINGHAL *et al.*, 2004) e seus efeitos estendem-se por toda a vida

(LUCAS, 1991; BENEDIKTSSON *et al.*, 1993). Segundo Gluckman *et al.*, a “programação” resulta da evolução das respostas adaptativas pelas quais o feto altera sua fisiologia e estrutura na expectativa do ambiente futuro que encontrará após o nascimento, ou seja, a programação é uma resposta adaptativa preditiva. (GLUCKMAN e HANSON, 2004).

É possível que o tabagismo durante a gestação, atuando em um momento crítico do desenvolvimento da neurobiologia fetal, programe o organismo de forma permanente. Após o nascimento e com a cessação da exposição ao tabaco, a criança poderia exibir um comportamento semelhante à de um ex-fumante persistentemente. É interessante notar que ex-fumantes consomem maiores quantidades de alimentos palatáveis (MYRSTEN *et al.*, 1977). Após um período de 8 horas de abstinência, adultos fumantes consomem o dobro de alimentos palatáveis em relação aos não fumantes, sendo que a diferença estatística é presente apenas para alimentos palatáveis e não para outros alimentos (SCHACHTER e NESBITT, 1970).

Encontramos algumas limitações em nosso trabalho, tais como a falta de dados para o cálculo da composição corporal (importante para diferenciar peso gordo de peso magro) e o questionário de frequência alimentar, onde este é baseado nos padrões dietéticos habituais, e pode simplesmente refletir disponibilidade e conveniência, em vez de preferências. No entanto, as análises consideraram variáveis sócio-econômicas que minimizaram esse possível viés. Outra limitação encontrada nesta pesquisa foi à exclusão dos recém-nascidos menores de 34 semanas, porque o número de tais nascimentos era pequeno, prejudicando o cálculo da razão de crescimento fetal que é feito com base nos dados da população local. O número de nascimentos dos recém-nascidos menores de 34 semanas era pequeno devido à alta mortalidade deste grupo em 1978/1979, ano em que a coorte foi constituída (GOLDANI *et al.*, 2004^b). No entanto, seria importante ressaltar que a ausência desse grupo de recém-nascidos

tende a subestimar o tamanho do efeito proposto, uma vez que se acredita que ocorra uma maior frequência de restrição de crescimento fetal e/ou fumantes nesse grupo.

Esses achados possuem relevância, pois identificou uma associação entre exposição do tabagismo materno durante a gestação e com a preferência alimentar na vida adulta, sugerindo uma nova ponte de causalidade entre fumo materno e obesidade no adulto.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tabagismo materno durante a gestação está associado com um aumento da preferência alimentar por carboidratos na vida adulta. Esse efeito persiste após o ajuste para as variáveis de confusão e, portanto, pode ser devido à programação do metabolismo e/ou sistemas centrais envolvidos na regulação da ingestão alimentar. É possível que a alteração da preferência alimentar relatada neste estudo tenha como resultado o aumento do risco para obesidade futura. Este achado torna-se relevante se considerado os mecanismos fisiopatológicos de doenças relacionadas ao tabagismo, como também o aprimoramento das intervenções preventivas de doenças crônicas na vida adulta.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albanes D, Jones DY, Micozzi MS, Mattson ME. Associations between smoking and body weight in the US population: analysis of NHANES II. *Am J Public Health*. 1987 Apr; 77(4):439-44.
2. Allen SS, Brintnell DM, Hatsukami D, Reich B. Energy intake and physical activity during short-term smoking cessation in postmenopausal women. *Addict Behav*. 2004 Jul; 29(5):947-51.
3. Al Mamun A, O'Callaghan FV, Alati R, O'Callaghan M, Najman JM, Williams GM, et al.. Does maternal smoking during pregnancy predict the smoking patterns of young adult offspring? A birth cohort study. *Tob Control*. 2006 Dec; 15(6):452-57.
4. Avena NM, Long KA, Hoebel BG. Sugar-dependent rats show enhanced responding for sugar after abstinence: evidence of a sugar deprivation effect. *Physiol Behav*. 2005 Mar 16; 84(3):359-62.
5. Barbieri MA, Bettiol H, Silva AA, Cardoso VC, Simões VM, Gutierrez MR, et al. Health in early adulthood: the contribution of the 1978/79 Ribeirao Preto birth cohort. *Braz J Med Biol Res*. 2006 Aug; 39(8):1041-55.
6. Barbieri MA, Portella AK, Silveira PP, Bettiol H, Agranonik M, Silva AA, et al. Severe Intrauterine Growth Restriction is Associated with Higher Spontaneous Carbohydrate Intake in Young Women. *Pediatric Research*. 2009 February; 65(2):215-20.

7. Barker DJ, Gluckman, PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993 Apr; 341(8850):938-41.
8. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)*. 1998 Aug; 95(2):115-28.
9. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002; 31(6):1235-9.
10. Batstra L, Hadders AM, Neeleman J. Effect of antenatal exposure to maternal smoking on behavioural problems and academic achievement in childhood: prospective evidence from a Dutch birth cohort. *Early Hum Dev*. 2003; 75(1-2):21-33.
11. Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J, Seckl JR, Edwards CR. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet*. 1993 Feb 6; 341(8841):339-41.
12. Bernstein IM, Plociennik K, Stahle S, Badger GJ, Secker-Walker R. Impact of maternal cigarette smoking on fetal growth and body composition. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2000 Oct; 183(4):883-6.
13. Berthoud HR. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002 Jun; 26(4):393-28.
14. Berridge KC. Modulation of taste affect by hunger, caloric satiety, and sensory-specific satiety in the rat. *Appetite*. 1991 Apr; 16(2):103-20.

15. Billaud N, Lemarie P. Negative effects of maternal smoking during the course of pregnancy. *Arch Pediatr*. 2001 Aug; 8(8):875-81.
16. Bishop C, Parker GC, Coscina DV. Nicotine and its withdrawal alter feeding induced by paraventricular hypothalamic injections of neuropeptide Y in Sprague-Dawley rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002 Jul; 162(3):265-72.
17. Blake KV, Gurrin LC, Evans SF, Beilin LJ, Landau LI, Stanley FJ, et al. Maternal cigarette smoking during pregnancy, low birth weight and subsequent blood pressure in early childhood. *Early Hum Dev*. 2000 Feb;57(2):137-47.
18. Blundell JE. A fisiologia do controle do apetite. In: Halpern A, Matos AG, Suplicy HL, Mancini MC, Zanella MT. *Obesidade*. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. p. 103-11.
19. Buka SL, Shenassa ED, Niaura R. Elevated risk of tobacco dependence among offspring of mothers who smoked during pregnancy: a 30-year prospective study. *Am J Psychiatry* 2003 Nov; 160(11):1978-84.
20. Cadoni C, Valentini V, Di Chiara G. Behavioral sensitization to delta 9-tetrahydrocannabinol and cross-sensitization with morphine: differential changes in accumbal shell and core dopamine transmission. *J Neurochem*. 2008 Aug; 106(4):1586-93.
21. Chadio SE, Kotsampasi B, Papadomichelakis G, Deligeorgis S, Kalogiannis D, Menegatos I, et al. Impact of maternal undernutrition on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness in sheep at different ages postnatal. *J Endocrinol*. 2007 Mar; 192(3):495-503.

22. Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr.* 2008 Apr;87(4):801-9.
23. Davies AA, Smith GD, Ben-Shlomo Y, Litchfield P. Low birth weight is associated with higher adult total cholesterol concentration in men: findings from an occupational cohort of 25,843 employees. *Circulation.* 2004; 110(10):1258-62.
24. De Rooij SR, Painter RC, Phillips DI, Osmond C, Michels RP, Bossuyt PM, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in adults who were prenatally exposed to the Dutch famine. *Eur J Endocrinol.* 2006 Jul; 155(1):153-60 (b).
25. De Rooij SR, Painter RC, Phillips DI, Osmond C, Michels RP, Godsland IF, et al. Impaired insulin secretion after prenatal exposure to the Dutch famine. *Diabetes Care.* 2006; 29(8):1897-901 (a).
26. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Jaddoe VW, Osmond C, Barker DJ. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. *Diabetologia.* 2002;45(3):342-8.
27. Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML, Martini LA. *Inquéritos alimentares: métodos e bases científicos.* Barueri, SP: Manole, 2005. 1ª edição.
28. Franke RM, Park M, Belluzzi JD, Leslie FM. Prenatal nicotine exposure changes natural and drug-induced reinforcement in adolescent male rats. *Eur J Neurosci.* 2008 Jun; 27(11):2952-61.

29. Gibson EL. Emotional influences on food choice: sensory, physiological and psychological pathways. *Physiol Behav.* 2006; 89(1):53-61.
30. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science.* 2004 Sep 17; 305(5691):1733-6.
31. Goldani MZ, Bettiol H, Barbieri MA, Tomkins A. Maternal age, social changes, and pregnancy outcome in Ribeirão Preto, southeast Brazil, in 1978-79 and 1994. *Cad Saude Publica.* 2000 Oct-Dec; 16(4):1041-7.
32. Goldani MZ, Barbieri MA, Rona RJ, Da Silva AA, Bettiol H. Increasing pre-term and low-birth-weight rates over time and their impact on infant mortality in south-east Brazil. *Biosoc Sci.* 2004 Mar; 36(2):177-88 (b).
33. Goldani MZ, Barbieri MA, Silva AA, Bettiol H. Trends in prenatal care use and low birthweight in southeast Brazil. *Am J Public Health.* 2004 Aug; 94(8):1366-71 (a).
34. Granger DA, Blair C, Willoughby M, Kivlighan KT, Hibel LC, Fortunato CK, et al.. Individual differences in salivary cortisol and alpha-amylase in mothers and their infants: relation to tobacco smoke exposure. *Dev Psychobiol.* 2007 Nov; 49(7):692-701.
35. Grove KL, Sekhon HS, Brogan RS, Keller JA, Smith MS, Spindel ER. Chronic maternal nicotine exposure alters neuronal systems in the arcuate nucleus that regulate feeding behavior in the newborn rhesus macaque. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Nov;86(11):5420.

36. Grunberg NE. The effects of nicotine and cigarette smoking on food consumption and taste preferences. *Addict Behav.* 1982; 7(4):317-31.
37. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science.* 2004 Sep; 305(5691):1733-36.
38. Hajnal A, Smith GP, Norgren R. Oral sucrose stimulation increases accumbens dopamine in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004 Jan; 286(1):R31-7.
39. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992;35 (7):595-01.
40. Hallal PC, Victora CG. Reliability and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). *Med Sci Sports Exerc.* 2004 Mar;36(3):556.
41. Horta BL, Victora CG, Menezes AM, Halpern R, Barros FC. Low birthweight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1997 Apr; 11(2):140-51.
42. Jones A, Godfrey KM, Wood P, Osmond C, Goulden P, Phillips DI. Fetal growth and the adrenocortical response to psychological stress. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(5):1868-71.
43. Jones A, Beda A, Ward AM, Osmond C, Phillips DI, Moore VM, et al. Size at birth and autonomic function during psychological stress. *Hypertension.* 2007;49(3):548-55.

44. Kannisto V, Christensen K, Vaupel JW. No increased mortality in later life for cohorts born during famine. *Am. J. Epidemiol.* 1997 Jun 1; 145(11):987-94.
45. Katcher HI, Legro RS, Kunselman AR, Gillies PJ, Demers LM, Bagshaw DM, et al. The effects of a whole grain-enriched hypocaloric diet on cardiovascular disease risk factors in men and women with metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2008. Jan;87(1):79-90.
46. Keys DP, Fidanza F, Kcarvonen MJ, Kimura N, Taylor HK. Indices of relative weight and obesity. *J Chron Dis* 1972 Jul ;25(6):329-43.
47. Kramer MS, Platt R, Yang H, McNamara H, Usher RH. Are all growth-restricted newborns created equal(ly)? *Pediatrics* 1999 Mar;103(3):599-602.
48. LaMonte MJ, Nahas MV, Neff LJ, Bartoli BP, Ainsworth BE. Trends in physical activity levels among black and white adults in South Carolina. *J S C Med Assoc.* 2000 Oct; 96(10):416-20.
49. Layman DK., Boileau RA, Erickson DJ, Painter JE, Shiue H, Sather C, et al. A Reduced Ratio of Dietary Carbohydrate to Protein Improves Body Composition and Blood Lipid Profiles during Weight Loss in Adult Women. *J Nutr* 2003 Feb; 133(2):411-17.
50. Law KL, Stroud LR, LaGasse LL, Niaura R, Liu J, Lester BM. Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics* 2003 Jun; 111(6 Pt 1):1318-23.

51. Le Merrer J, Stephens DN. Food-induced behavioral sensitization, its cross-sensitization to cocaine and morphine, pharmacological blockade, and effect on food intake. *J Neurosci*. 2006 Jul 5;26(27):7163-71.
52. Lieb R, Schreier A, Pfister H, Wittchen HU. Maternal smoking and smoking in adolescents: a prospective community study of adolescents and their mothers. *Eur Addict Res* 2003 Jul;9(3):120-30.
53. Lucas A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp*. 1991;156:38-50.
54. Lucas A. Role of nutritional programming in determining adult morbidity. *Arch Dis Child*. 1994 Oct; 71(4):288-90.
55. Matsudo V, Matsudo S, Andrade D, Araujo T, Andrade E, de Oliveira LC, et al. Promotion of physical activity in a developing country: the Agita São Paulo experience. *Public Health Nutr* 2002 Feb; 5(1A):253-61.
56. McDonald SD, Walker M, Perkins SL, Beyene J, Murphy K, Gibb W, et al. The effect of tobacco exposure on the fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *BJOG*. 2006 Nov; 113(11):1289-95.
57. McEwen BS. Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiol Aging*. 2002 Sep-Oct; 23(5):921-39.

58. Mendez MA, Torrent M, Ferrer C, Ribas-Fitó N, Sunyer J. Maternal smoking very early in pregnancy is related to child overweight at age 5-7. *Am J Clin Nutr.* 2008 Jun; 87(6):1906-13.
59. Molina MC, Bettioli H, Barbieri MA, Silva AAM, Conceição SIO, Dos-Santos JE. Food consumption by young adults living in Ribeirão Preto, SP, 2002/2004. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2007 Sep; 40(9):1257-1266
60. Myrsten A, Elaerot A, Ednren B. Effects of abstinence from tobacco smoking on physiological and psychological arousal levels-in habitual smokers. *Psychosomatic Medicine.* 1977 Jan-Feb; 39(1):25-38
61. Nagyova A, Haban P, Klvanova J, Kadrabova J. Effects of dietary extra virgin olive oil on serum lipid resistance to oxidation and fatty acid composition in elderly lipidemic patients. *Brastil Lek Lity* 2003;104(7-8):218-21.
62. Oken E, Huh SY, Taveras EM, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Associations of maternal prenatal smoking with child adiposity and blood pressure. *Obes Res.* 2005 Nov;13(11):2021-8
63. Oliveira ZAR, Bettioli H, Barbieri MA, Gutierrez MRP, Azenha VM. Factors associated with infant and adolescence mortality. *J Epidemiol Community Health.* 2004; Suppl 1, 58:A107-8.
64. Ornish D. Very-low fat diets. *Circulation.* 1999 Aug 31;100(9):1013-5.

65. Painter RC, De Rooij SR, Bossuyt PM, De Groot E, Stok WJ, Osmond C, et al. Maternal nutrition during gestation and carotid arterial compliance in the adult offspring: the Dutch famine birth cohort. *J Hypertens*. 2007; 25(3):533-40.
66. Power C, Jefferis BJ. Fetal environment and subsequent obesity: a study of maternal smoking. *Int J Epidemiol*. 2002 Apr; 31(2):413-9.
67. Pringle PJ, Geary MP, Rodeck CH, Kingdom JC, Kayamba-Kay's S, Hindmarsh PC. The influence of cigarette smoking on antenatal growth, birth size, and the insulin-like growth factor axis. *Clin. Endocrinol. Metab*. 2005 May; 90(5):2556-62.
68. Rice F, Harold GT, Thapar A. The effect of birth-weight with genetic susceptibility on depressive symptoms in childhood and adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 15(7):383-91.
69. Rodriguez-Moran M, Levario-Carrillo M, Gonzalez JL, Sanchez-Ramirez B, Martinez-Aguilar G, Guerrero-Romero F. Placental immaturity and hyperinsulinaemia in full-term newborns. *Eur J Clin Invest*. 2007 Jul;37(7):529-34.
70. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Mol Cell Endocrinol*. 2001 Dec 20;185(1-2):93-8.
71. Schachter S, Nesbitt P. Unpublished data. 1970

72. Shephard RJ, Lankenau B, Pratt M, Neiman A, Puska P, Benaziza H, et al. Physical Activity Policy Development: a synopsis of the WHO/CDC Consultation, September 29 through October 2, 2002, Atlanta, Georgia. *Public Health Rep.* 2004 May-Jun; 119(3):346-51.
73. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A. Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation.* 2004 Mar 9; 109(9):1108-13
74. Szathmari M, Vasarhelyi B, Szabo M, Szabo A, Reusz GS, Tulassay T. Higher osteocalcin levels and cross-links excretion in young men born with low birth weight. *Calcif Tissue Int.* 2000; 67(6):429-33.
75. Thapar A, Fowler T, Rice F, Scourfield J, van den Bree M, Thomas H, et al. Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am J Psychiatry* 2003 Nov; 160(11):1985-9.
76. Thompson C, Syddall H, Rodin I, Osmond C, Barker DJ. Birth weight and the risk of depressive disorder in late life. *Br J Psychiatry.* 2001 Nov;179:450-5.
77. Tomita LY, Cardoso MA. Assessment of the food list and serving size of a Food Frequency Questionnaire in an adult population. *Cad Saude Publica* 2002;18:1747-56.
78. Vielwerth SE, Jensen RB, Larsen T, Greisen G. The impact of maternal smoking on fetal and infant growth. *Early Hum Dev.* 2007 Aug; 83(8):491-5.
79. Villegas R, Gao Y, Yang G, Li H, Elasy T, Zheng W, et al. Legume and soy food intake and the incidence of type 2 diabetes in the Shanghai Women's Health Study. *Am. J. Clinical Nutrition.* 2008 Jan; 87: 162 - 7.

80. von Kries R, Toschke AM, Koletzko B, Slikker W Jr. Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. *Am J Epidemiol.* 2002 Nov 15; 156(10):954-61.
81. Wager-Srdar SA, Levine AS, Morley JE, Hoidal JR, Niewoehner DE. Effects of cigarette smoke and nicotine on feeding and energy. *Physiol Behav.* 1984 Mar; 32(3):389-95.
82. Wang GJ, Volkow ND, Thanos PK, Fowler JS. Similarity between obesity and drug addiction as assessed by neurofunctional imaging: a concept review. *J. Addict. Dis.* 2004; 23(3):39-53.
- 83 Widdowson EM, McCance RA. A review: new thoughts on growth. *Pediatr Res.* 1975 Mar;9(3):154-6.
84. Wideroe M, Vik T, Jacobsen G, Bakketeig LS. Does maternal smoking during pregnancy cause childhood overweight? *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2003 Apr; 17(2):171-9.
85. Woods SC, Seeley RJ, Porte D Jr, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science.* 1998 May 29; 280(5368):1378-83.
86. Wooters TE, Neugebauer NM, Rush CR, Bardo MT. Methylphenidate enhances the abuse-related behavioral effects of nicotine in rats: intravenous self-administration, drug discrimination, and locomotor cross-sensitization. *Neuropsychopharmacology.* 2008 Apr;33(5):1137-48.