

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

**PESO AO NASCER E CUIDADO PARENTAL
PERCEBIDO PELA MÃE: INTERAÇÕES PRÉ E PÓS-
NATAIS SOBRE O COMPORTAMENTO INFANTIL
AOS 18 MESES DE VIDA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

MARLA FINKLER NEUWALD

Porto Alegre, Brasil

2012

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

**PESO AO NASCER E CUIDADO PARENTAL
PERCEBIDO PELA MÃE: INTERAÇÕES PRÉ E PÓS-
NATAIS SOBRE O COMPORTAMENTO INFANTIL
AOS 18 MESES DE VIDA**

MARLA FINKLER NEUWALD

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

Orientadora: Prof. Dra. Patrícia Pelufo Silveira

Porto Alegre, Brasil

2012

CIP - Catalogação na Publicação

Neuwald, Marla Finkler

Peso ao nascer e cuidado parental percebido pela mãe: interações pré e pós-natais sobre o comportamento infantil aos 18 meses de vida / Marla Finkler Neuwald. -- 2012.

78 f.

Orientadora: Patrícia Pelufo Silveira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. recém-nascido pequeno para idade gestacional.
2. cuidado do lactente. 3. atenção. I. Silveira, Patrícia Pelufo, orient. II. Título.

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

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

12 / 11 / 2012

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Dr. Giovanni Abrahão Salum Junior
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Marcelo Zubarán Goldani
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^a. Dra. Rita de Cássia dos Santos Silveira
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Clóvis e Jurema, e em especial ao meu esposo, Felipe, a minha filha, Helena, e à Joana que em breve nascerá.

AGRADECIMENTOS

A minha família, em especial a minha filha e ao meu esposo, que compreenderam a minha ausência e me apoiaram na busca deste título.

A minha orientadora, Professora Dra. Patrícia Pelufo Silveira, que foi incansável e de uma dedicação inexplicável, exibindo um verdadeiro “cuidado materno” comigo.

À equipe do NESCA pelas contribuições, em especial aos colegas Dr. André K. Portella e Ms. Marilyn Agranonik pela colaboração na execução deste estudo.

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

À colega e amiga Alane Nerbass Souza que prontamente aceitou o convite de ler e de revisar este trabalho.

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

Ao CAPES pelo apoio financeiro.

A todos que de forma direta ou indireta contribuíram na realização deste trabalho.

RESUMO

Introdução: Evidências sugerem uma associação entre nascer pequeno para idade gestacional (PIG) e o risco aumentado de desenvolver problemas de comportamento. Além disso, indivíduos que relatam ter recebido menor cuidado materno apresentam mais sintomas de depressão e de ansiedade, e, de modo geral, cuidam com menos eficiência de seus filhos. Portanto, uma interação entre nascer PIG e a percepção da mãe de baixo cuidado materno recebido nos seus primeiros dezesseis anos de vida poderia estar associada a prejuízos na função cognitiva e risco aumentado para psicopatologias ao longo da vida. O objetivo deste trabalho foi avaliar a interação entre nascer PIG e o cuidado parental percebido pela mãe sobre o comportamento infantil aos 18 meses de vida. **Métodos:** Estudo transversal aninhado a uma coorte prospectiva canadense de nascimentos – MAVAN (*Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment*) – realizada entre os anos de 2003 e 2010. Os dados analisados são provenientes de 3 questionários (*Parental Bonding Instrument*, PBI, *Early Childhood Behavior Questionnaire*, ECBQ e *Infant-Toddler Social and Emotional Assessment*, ITSEA) respondidos pelas mães de 305 crianças. Para análise utilizamos *Multivariate Analysis of Variance* (MANOVA) com análise de interação para detecção das diferenças entre os grupos. **Resultados:** Observou-se uma interação entre o cuidado materno percebido pela mãe e o peso ao nascimento na habilidade atencional de crianças aos 18 meses de vida em ambos os instrumentos ECBQ e ITSEA. Crianças nascidas PIG e de mães que relataram ter recebido baixo cuidado materno alcançaram menores escores de atenção relatados nos dois questionários analisados - ECBQ ($p=0,002$) e ITSEA ($p=0,05$). Efeitos principais das variáveis preditoras peso ao nascimento sobre os domínios aconchego ($p=0,011$), assim como do cuidado materno sobre os domínios prazer de baixa intensidade ($p=0,016$) e transferência de atenção ($p=0,004$) do ECBQ também foram encontrados. **Conclusão:** Os achados reforçam a importância de uma visão sistêmica do desenvolvimento que contemple aspectos do ambiente precoce e de cuidados parentais nos primeiros anos de vida. Além disso, o comprometimento da atenção encontrado já aos 18 meses nessas crianças tem implicações clínicas, visto que pode servir como sinal de alerta, sugerindo a necessidade de um acompanhamento precoce para esses sujeitos.

Palavras-chave: recém-nascido pequeno para idade gestacional, cuidado do lactente, atenção.

ABSTRACT

Introduction: Evidence suggests an association between being born small for gestational age (SGA) and the increased risk for behavioral problems. Besides that, individuals who report have received lower quality of maternal care show increased prevalence of depression and anxiety, as well as in general are poorer caregivers of their offspring. Therefore, an interaction between the birth weight status and the quality of maternal care perceived by the mother could affect the cognitive functioning later in life. This study aimed to evaluate the interaction between being born SGA and the parental bonding perceived by the mother on the children's behavior at 18 months of age. **Methodology:** a nested cross-sectional evaluation of a prospective Canadian birth cohort (MAVAN, Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment), developed between the years of 2003 and 2010. Data from 305 children evaluated at 18 months of age and that had all three questionnaires completed (*Parental Bonding Instrument* - PBI, *Early Childhood Behavior Questionnaire* - ECBQ and *Infant-Toddler Social and Emotional Assessment* – ITSEA) were used. Multivariate ANOVA accounting for parental interactions was used for the analysis. **Results:** Children born SGA from mothers reporting low maternal care had lower scores in the attentional set shifting trait (ECBQ, $p=0.002$) and attention construct (ITSEA, $p=0.05$) at 18 months of age. We also found isolated effects of SGA decreasing cuddliness ($p=0.011$) and high maternal care per se increased ECBQ low intensity pleasure ($p=0.016$) and attentional shifting ($p=0.004$). **Conclusion:** The findings reinforce the importance of a systemic developmental vision that integrates early environmental aspects and parental care in the first years of life. Besides, the effects on attention found already at 18 months have clinical relevance as it may serve as a warning sign for this population.

Key words: infant, small for gestational age, infant care, attention.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – “Linha do tempo” que ilustra o momento, durante a realização do projeto MAVAN, em que se entrevistou as gestantes e se avaliou as díades, assim como quando se aplicou os questionários: PBI, ITSEA e ECBQ.....	38
Figura 2 – Interação entre o peso ao nascer e o cuidado materno (PBI) no domínio transferência de atenção do ECBQ ($p=0,002$).....	47
Figura 3 – Interação entre o peso ao nascer e o cuidado materno (PBI) na subescala da atenção do ITSEA ($p=0,05$).....	48
Figura 4 – Ilustração do efeito transgeracional do cuidado materno sugerido neste estudo	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos participantes estudados baseadas na adequação do peso ao nascer e no escore de Cuidado Materno (PIB).....	45
Tabela 2 – Fatores do <i>Early Childhood Behavior Questionnaire</i> (ECBQ) em relação ao baixo peso ao nascimento e o cuidado materno usando o <i>Parental Bonding Instrument</i> (PBI).....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AIG	Adequado para Idade Gestacional
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
CHR	<i>Child Health Questionnaire</i>
CPF DL	<i>Córtex Pré-frontal dorso-lateral</i>
CRH	Hormônio liberador de corticotrofinas
DOHaD	<i>Developmental Origins of Health and Disease</i>
ECBQ	<i>Early Childhood Behavior Questionnaire</i>
Ex	Exemplo
GR	Receptor Glicocorticoide
HPA	Hipotálamo-Pituitária –Adrenal
ITSEA	<i>Infant-Toddler Social and Emotional Assessment</i>
LSD	<i>Least Significant Difference</i>
MANOVA	<i>Multivariate Analysis of Variance</i>
MAVAN	<i>Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment</i>
NESCA	Núcleo de Estudos da Saúde da Criança e do Adolescente
PBI	<i>Parental Bonding Instrument</i>
PIG	Pequeno para Idade Gestacional
RCIU	Restrição de Crescimento Intra-Uterino
RN	Recém-nascido
SC	Substância Cinzenta
SNP	<i>Single-nucleotide polymorphism</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TBAQ	<i>Toddler Behavior Assessment Questionnaire</i>
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
vs	<i>Versus</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1 AMBIENTE FETAL ADVERSO E SEUS DESFECHOS.....	14
2.2 CUIDADO PARENTAL E SEUS EFEITOS AO LONGO DA VIDA.....	16
2.2.1 EFEITOS DO CUIDADO PARENTAL NOS MODELOS ANIMAIS.....	16
2.2.2 EFEITOS DO CUIDADO PARENTAL NOS HUMANOS.....	19
2.3 TEMPERAMENTO E COMPORTAMENTO INFANTIL.....	22
2.4 QUESTIONÁRIOS E VARIÁVEIS ANALISADAS.....	27
2.4.1 <i>PARENTAL BONDING INSTRUMENT (PBI)</i>	27
2.4.2 <i>EARLY CHILDHOOD BEHAVIOR QUESTIONNAIRE (ECBQ)</i>	27
2.4.3 <i>INFANT-TODDLER SOCIAL AND EMOTIONAL ASSESSMENT (ITSEA)</i>	29
2.5 INTERAÇÕES ENTRE EVENTOS PRÉ E PÓS – NATAIS.....	31
3 JUSTIFICATIVA.....	33
4 OBJETIVOS.....	34
4.1 OBJETIVO GERAL.....	34
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
5 HIPÓTESE.....	35
6 METODOLOGIA.....	36
6.1 PROJETO MAVAN (<i>MATERNAL ADVERSITY, VULNERABILITY AND NEURODEVELOPMENT</i>).....	36
6.2 VARIÁVEIS PREDITORAS.....	38
6.3 DESFECHOS.....	39
6.4 ASPECTOS ÉTICOS.....	41
6.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	42
7 RESULTADOS.....	44
7.1 EFEITOS DO PESO AO NASCER <i>vs</i> CUIDADO MATERNO (PBI) NO TEMPERAMENTO AOS 18 MESES (ECBQ).....	45
7.2 EFEITO DO PESO AO NASCER <i>vs</i> CUIDADO MATERNO (PBI) NA SUBESCALA DE HABILIDADES ATENCIONAIS DO ITSEA AOS 18 MESES.....	48
8 DISCUSSÃO.....	49

9 CONCLUSÃO.....	61
REFERÊNCIAS.....	62

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, tem se observado um acúmulo de evidências que sugerem uma associação entre nascer pequeno para idade gestacional (PIG) e o risco aumentado para apresentar dificuldades cognitivas e no neurodesenvolvimento, assim como problemas de comportamento quando comparados com sujeitos que nasceram com peso adequado para idade gestacional (AIG) (de BIE *et al.*, 2010; LUNDGREN e TUVENO, 2008; LEITNER *et al.*, 2007; LUNDGREN *et al.*, 2001).

Já em termos de percepção de cuidado materno há evidências de associações entre percepção de alto cuidado materno e a redução da resposta endócrina ao estresse, mais autoestima e menores escores de depressão e de ansiedade em sujeitos que relataram ter recebido alto cuidado, assim como associações entre a percepção de baixo cuidado materno e níveis mais altos de depressão e de ansiedade em indivíduos adultos quando comparados aos sujeitos que relataram ter recebido médio ou alto cuidado materno (ENGERT *et al.*, 2010),

Buss *et al.*, 2007, buscando interações entre o peso ao nascimento, cuidado materno e volume hipocampal, verificou que sujeitos nascidos PIG relatando baixo cuidado materno apresentavam menores volumes hipocampais do que os indivíduos AIG relatando cuidado materno baixo. Observou-se, portanto, que nascer PIG, apresentar baixo cuidado materno nos escores do PBI e redução do volume hipocampal estão associados com prejuízos na função cognitiva e risco aumentado para psicopatologias. Considerando que a qualidade do ambiente pós-natal pode ter um efeito moderador ou cumulativo sobre os riscos relacionados à vida fetal, este trabalho tem como objetivo principal estudar interações entre os ambientes pré e pós-natais, aqui representados pelo peso ao nascer e cuidado parental percebido pela mãe no comportamento infantil aos 18 meses de vida.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 AMBIENTE FETAL ADVERSO E SEUS DESFECHOS

O ambiente fetal é atualmente bem reconhecido pela sua importante contribuição à saúde e à predisposição para doenças ao longo da vida. Nos anos 80, Barker e colegas mostraram que condições adversas durante o período intra-uterino e durante a infância aumentam o risco para doenças na vida adulta (BARKER *et al.*, 1989). Pessoas que eram pequenas ao nascimento têm um risco aumentado para obesidade, hipertensão arterial (BARKER *et al.*, 2002), suscetibilidade aumentada para desenvolver diabetes tipo II (ERIKSSON, 2002), perfis lipídicos alterados (DAVIES *et al.*, 2004), redução da densidade óssea (SZATHMARI *et al.*, 2000), diferentes respostas ao estresse (JONES *et al.*, 2006), menos elasticidade arterial (PAINTER *et al.*, 2007), padrões específicos de secreção hormonal (de ROOIJ *et al.*, 2006; JONES *et al.*, 2007) e maior incidência de depressão (RICE *et al.*, 2006) na vida adulta. Esta hipótese tem sido apoiada mundialmente por uma série de estudos epidemiológicos que fornecem evidências para a associação entre a perturbação precoce de um ambiente nutricional e maiores fatores de risco (hipertensão, resistência à insulina, obesidade) para doença cardiovascular, diabetes e a síndrome metabólica na vida adulta. Estudos em modelos animais têm confirmado que o risco de doença e o comportamento ao longo da vida pode ser influenciado ou “programado”, dependendo do ambiente fetal, de tal modo que essa programação ou plasticidade do desenvolvimento fetal é um dos pressupostos fundamentais das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e Doença (*Developmental Origins of Health and Disease / DOHaD*) (SILVEIRA *et al.*, 2007).

Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) é o ramo da ciência que estuda as influências de determinados fatores ambientais ocorridos na vida fetal ou nas fases

iniciais da vida extra-uterina e o surgimento de doenças crônicas ao longo da vida. O DOHaD adota uma visão multifatorial e interdependente para estudar o desenvolvimento e a gravidade das diversas condições mórbidas, considerando a vulnerabilidade genética do sujeito, a exposição a fatores ambientais adversos e o momento da ocorrência dos eventos estressores (SILVEIRA *et al.*, 2007).

Um dos marcadores da qualidade do ambiente fetal que tem sido muito utilizado em estudos epidemiológicos é o peso ao nascimento (SCHLOTZ e PHILLIPS, 2009), de tal modo que nascer pequeno para idade gestacional (PIG) sugere uma situação fetal adversa. A definição de PIG está relacionada com o peso e/ou comprimento ao nascimento abaixo de um limite de corte pré-definido (BERTINO *et al.*, 2007) e, embora se verifique na literatura o uso deste termo como sinônimo de restrição de crescimento intra-uterino (RCIU), PIG e RCIU são conceitos distintos. A RCIU corresponde a uma condição clínica e funcional, na qual o feto não consegue atingir seu potencial de crescimento (BERTINO *et al.*, 2007). Clinicamente, neonatos com restrição de crescimento fetal são tipicamente identificados como PIG se o seu peso ao nascimento está abaixo do percentil 10 para sua idade gestacional e com restrição de crescimento intra-uterino se indicadores clínicos tais como tabagismo materno durante a gestação, má nutrição materna severa, infecções intra-uterinas e problemas na circulação materna, por exemplo, estiverem presentes (HALPERN *et al.*, 2001).

Ter nascido PIG coloca a criança em risco de prejuízos cognitivos (de BIE *et al.*, 2010) e está associado a sintomas de hiperatividade (SCHLOTZ *et al.*, 2007). Diferenças comportamentais (RIESE, 1998; WATT, 1986) e na atenção (HALPERN e COLL, 2000) têm sido documentadas em crianças PIG quando comparadas às AIG, assim como maior risco de fracasso escolar (HOLLO *et al.*, 2002, LARROQUE *et al.*, 2001).

2.2 CUIDADO PARENTAL E SEUS EFEITOS AO LONGO DA VIDA

As interações mãe-bebê ocorrem precocemente e são essenciais à sobrevivência e ao desenvolvimento, assim como podem influenciar profundamente os traços comportamentais e psicológicos da prole. Um acúmulo de evidências, tanto em humanos como em animais, vem sugerindo uma forte associação entre níveis reduzidos de cuidado materno na primeira infância e aumento na resposta ao estresse e prejuízos na habilidade cognitiva e psicopatologias, tanto na infância como na idade adulta (GLASER, 2000).

2.2.1 EFEITOS DO CUIDADO PARENTAL NOS MODELOS ANIMAIS

O cuidado parental tem sido foco de muitos estudos experimentais em animais, como roedores. Roedores de laboratório, tais como ratos e camundongos, são modelos animais muito usados para estudar os fatores que influenciam a complexa categoria de atividades que envolvem o comportamento parental animal (LONSTEIN e FLEMING, 2002). Nos ratos, a frequência de lambidas, assim como a postura da mãe durante a amamentação de sua prole nos primeiros dias de vida, são algumas das variáveis utilizadas por pesquisadores para classificar os animais como muito ou pouco cuidadores (URIARTE *et al.*, 2007; CHAMPAGNE *et al.*, 2003). Essa classificação parece estar associada à programação do principal eixo neuroendócrino de resposta ao estresse: eixo Hipotálamo – Pituitária – Adrenal (HPA). Sucintamente, o funcionamento do eixo HPA consiste de uma cascata de eventos biológicos que iniciam com a ativação dos núcleos paraventriculares do Hipotálamo que levam à produção do hormônio liberador de corticotrofinas (CRH), o qual estimula a glândula Hipófise a liberar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na corrente sanguínea, que por sua vez ativa a glândula adrenal. O córtex adrenal, quando estimulado, produz e libera

glicocorticoides no sangue (ARMARIO, 2006), hormônios responsáveis pelas ações periféricas envolvidas na resposta ao estresse. Diversos estudos experimentais vêm mostrando que quanto maior a frequência materna de lambidas no período neonatal, menor a resposta do eixo HPA ao estresse agudo na vida adulta dos ratos (MEANEY, 2001). Achados de Liu *et al.*, 1997, encontraram uma correlação inversa significativa entre a frequência materna de lambidas e a magnitude de secreção do hormônio adrenocorticotrófico e glicocorticoides no plasma em resposta ao estresse.

Existem outros estudos que reforçam os efeitos do cuidado materno a longo prazo no desenvolvimento da prole. O cuidado materno parece influenciar sistemas neurais envolvidos na expressão do medo, visto que ratos adultos que receberam alto cuidado materno exibem menos características comportamentais relacionadas ao medo em comparação àqueles que receberam baixo cuidado (CALDJI *et al.*, 1998). Já Bredy e colaboradores, 2004, examinaram a interação entre manipulação neonatal e cuidado parental, analisando também a presença e a ausência paterna, durante o período pós-natal precoce e seu efeito na função cognitiva em camundongos adultos. Seus achados apontam para uma diferença de gênero na resposta dos filhotes ao cuidado parental e demonstram a importância do investimento parental ativo para o desenvolvimento cognitivo da prole.

Os efeitos sistêmicos ao longo do tempo provocados pelo estilo de comportamento materno em roedores parecem se estender também à sensibilidade dolorosa. Os resultados do estudo de Walker *et al.*, 2008, sugerem que o cuidado materno precoce pode ter um efeito benéfico na resposta dos ratos adultos a algumas modalidades de dor. Eles verificaram que a prole criada com mães que exibiam alto cuidado manifestava maior limiar para a dor em comparação a aquela que recebeu baixo cuidado materno, demonstrando o efeito benéfico do cuidado materno sobre a resposta à dor térmica. Os efeitos a longo prazo do cuidado materno parecem também agir sobre a expressão gênica da prole. Os achados de Weaver *et al.*, 2004,

que sustentam evidências anteriores de que o comportamento materno pode produzir alterações estáveis no DNA, são mais um exemplo de estudo que contribui para o entendimento das interações gene-ambiente durante o desenvolvimento e como tais efeitos resultam na programação ambiental da função e da expressão gênica ao longo do tempo.

Além disso, evidências em modelos experimentais têm destacado que a ação neuroendócrina da ocitocina consiste num dos mecanismos envolvidos na expressão do comportamento materno. A ocitocina é sintetizada nos núcleos paraventricular e supra-óptico do hipotálamo e lançada na neuro-hipófise (porção posterior da hipófise), onde é liberada dentro da corrente sanguínea (STRATHEARN, 2011). Esse neuropeptídeo é de vital importância para a indução dos comportamentos materno e social (YOUNG e WANG, 2004) e encontrado exclusivamente nos mamíferos, incluindo os humanos (FELDMAN *et al.*, 2007).

Enquanto a ocitocina desempenha importante papel no desencadeamento e estabelecimento do vínculo mãe-filhote (NAGASAWA *et al.*, 2012), uma das consequências da variação das experiências de cuidado materno está no desenvolvimento do sistema ocitocinérgico da prole, o qual configurará o subsequente comportamento materno das fêmeas para com a geração seguinte (CHAMPAGNE, 2011). Experiências com modelos animais verificaram que a prole criada com alto cuidado materno tem elevados níveis de receptores de ocitocina em numerosas regiões cerebrais, incluindo a área pré-óptica medial do hipotálamo (CHAMPAGNE *et al.*, 2001). Logo, parece haver um componente de transmissão transgeracional do comportamento materno em ratos. Fêmeas adultas que receberam alto cuidado materno exibem níveis mais altos de lambidas ao se tornarem mães quando comparadas com as fêmeas que receberam baixo cuidado. Por outro lado, essa transmissão de comportamento materno pode estar associada ao modelo de maternagem recebido, uma vez que experimentos de adoção cruzada demonstram reversão completa do padrão de cuidado

materno. Ou seja, o comportamento materno de mães da prole classificada como de baixo cuidado e criadas por mães que tinham alto cuidado materno não se diferenciou do comportamento das fêmeas geradas e criadas na prole de alto cuidado materno. Esse efeito se mostrou recíproco nos outros grupos (mães geradas em prole de alto cuidado materno, mas criadas em condições de baixo cuidado materno) (CHAMPAGNE *et al.*, 2003).

Dessa forma, diferentes desfechos como resposta ao estresse, à dor, à cognição e ao medo podem ser mediados pelo comportamento materno adotado pela mãe nos primeiros dias de vida dos filhotes. Além disso, o estilo de cuidado pode ser transmitido às gerações seguintes bem como pode ser modelado pelas condições ambientais. Ratas que receberam baixo cuidado materno no período pós-natal precoce, quando inseridas, mais tarde, em um ambiente socialmente enriquecido exibem altos níveis de lambidas nos seus filhotes. Por sua vez, as ratas que receberam alto cuidado materno, quando colocadas em isolamento social no período pós-desmame, manifestam baixo cuidado para com sua prole (CHAMPAGNE e MEANEY, 2007). Esses achados reforçam o caráter reversível dos padrões comportamentais herdados a partir de experiências precoces durante o desenvolvimento, os quais podem ser alterados por intermédio de condições ambientais subsequentes, ressaltando, portanto, a importância da detecção precoce de vulnerabilidade e dos programas de intervenção.

2.2.2 EFEITOS DO CUIDADO PARENTAL NOS HUMANOS

Assim como nos modelos animais, crescentes evidências de estudos em humanos vêm sugerindo uma influência profunda e duradoura das experiências de vida precoce sobre o eixo HPA, que vão desde variações no comportamento dos pais à adversidade grave. Um estudo que buscava analisar a associação entre as variações que ocorrem naturalmente no cuidado

parental e os níveis de cortisol em diferentes momentos do dia, assim como variáveis psicológicas em uma amostra de jovens adultos saudáveis, verificou que os participantes com experiências de baixo cuidado parental, quando comparados com de alto, exibiram níveis aumentados de cortisol nos turnos da tarde e da noite, diminuição da autoestima e aumentos na ansiedade e na sintomatologia depressiva (ENGERT *et al.*, 2011).

Achados do estudo de Gonzalez *et al.*, 2012, sustentam a noção que mediadores relacionados a experiências de vida precoce, quanto à parentalidade em humanos, podem ser similares aos mecanismos fisiológicos dos modelos animais. Seus resultados indicam que níveis mais elevados de cortisol diurno podem servir como mediador entre os relatos de experiências maternas adversas na vida precoce e maior insensibilidade parental do indivíduo para com sua prole.

Enquanto o estilo de cuidado materno, em ratos, pode ser classificado a partir da frequência de alguns comportamentos maternos, em humanos o questionário de percepção de cuidado parental denominado *Parental Bonding Instrument (PBI)* (PARKER *et al.*, 1979) tem sido usado em muitos estudos.

Narita *et al.*, 2010, avaliou o cuidado parental recebido, medido a partir do PBI e o volume regional de substância cinzenta (SC) no córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) em jovens adultos saudáveis. Os resultados mostraram que escores de baixo cuidado paterno e de alta superproteção parental correlacionaram-se com volume reduzido de SC à esquerda do CPF DL. Além disso, o estilo parental em humanos, assim como nos ratos, também parece sofrer influência genética. Análises de um estudo envolvendo pais, adultos e gêmeos que responderam o PBI sugeriram um componente hereditário ao comportamento parental humano, assim como uma hereditariedade sexo limitada, visto que a influência genética foi mais alta nas mães do que nos pais (PÉRUSSE *et al.*, 1994).

Enquanto a regulação hormonal da relação mãe-bebê tem ocupado o centro de muitos estudos animais, estudos em humanos ainda se encontram em estágios muito incipientes e apresentam numerosos desafios metodológicos (GALBALLY *et al.*, 2011). Em humanos, o papel da ocitocina na relação mãe-bebê é dividido em duas categorias: uma envolvendo a investigação da associação entre os níveis de ocitocina da mãe e o comportamento materno ou grau de vínculo; e a outra, investigando a influência das experiências de cuidado parental no bebê e seus níveis de ocitocina (NAGASAWA *et al.*, 2012).

Na primeira categoria, Feldman *et al.*, 2010, analisaram os níveis de ocitocina plasmático e salivar em homens e mulheres durante uma interação de 15 minutos com seus filhos que tinham entre 4 e 6 meses de idade. Enquanto as mães que manifestaram altos níveis de contato afetuoso apresentaram um aumento do neuropeptídeo da ocitocina após interação mãe-bebê, esse aumento não foi observado entre as mães que exibiram baixos níveis de contato afetuoso. Entre os pais, apenas aqueles que exibiram altos níveis de contato estimulatório mostraram níveis de ocitocina elevados.

Feldman *et al.*, 2012, descreve que os estudos que analisam a associação entre a ocitocina e as interações pais-bebê em humanos são limitados, visto que as medidas periféricas analisadas são aproximações da atividade central. Nesse sentido, a neurogenética é apontada como uma importante aliada das medidas periféricas na compreensão da função da ocitocina nas relações parentais humanas. Seus achados, portanto, demonstram que comportamentos parentais, com destaque para sincronia de toque e olhar, correlacionam-se com as variações genéticas (SNPs) de genes como o CD38 (que codifica uma proteína essencial para liberação da ocitocina), o OXTR (que codifica o receptor de ocitocina), e com os níveis periféricos de ocitocina. Além disso, processos de cuidado materno mediados pela ocitocina são comparáveis àqueles observados nos pais (homens) e que os pais (considerando neste caso mãe e pai) que relataram mais cuidado parental durante a infância têm níveis

plasmáticos de ocitocina mais alto e buscam tocar mais seus filhos. Logo, seus resultados são consistentes com os observados em outros mamíferos e mostram que o vínculo humano é mediado em parte pelo sistema ocitocinérgico (FELDMAN *et al.*, 2012).

São muitos os trabalhos que têm procurado compreender as consequências das experiências iniciais da vida, com destaque às interações mãe-bebê. As crescentes evidências dos estudos, tanto em animais como em humanos, em relação aos efeitos das variações de cuidado parental reforçam a necessidade de uma conduta mais atenta dos profissionais envolvidos com a primeira infância a essas questões. A detecção de vulnerabilidade e o encaminhamento precoce a programas de intervenção adequados possivelmente podem impedir ou minimizar alguns efeitos adversos resultantes das experiências negativas ocorridas no início da vida, embora estudos que avaliem efeitos a longo prazo de intervenções precoces sobre a interação mãe-bebê ainda sejam raros e enfrentem muitas dificuldades metodológicas.

2.3 TEMPERAMENTO E COMPORTAMENTO INFANTIL

O temperamento pode ser observado tanto em crianças como em animais não-humanos e forma a base biológica para o desenvolvimento da personalidade (ROTHBART *et al.*, 2000). De Pauw e Mervielde, 2010, em revisão das principais teorias do temperamento, descreveram que historicamente o temperamento tem sido definido como diferenças individuais nos bebês e nas crianças. Embora ainda não exista uma definição precisa sobre esta expressão, um consenso geral cresce em torno dos componentes-chave que envolvem este conceito: sua manifestação desde a infância, sua forte base genética ou neurobiológica e sua relativa consistência temporal e através de situações que ocorrem ao longo da vida.

A interação entre temperamento e as influências ambientais, a partir das experiências de cada indivíduo, produz a personalidade, que assume um caráter mais amplo do que o

temperamento, pois contempla pensamentos, habilidades, valores, defesas, moral, crenças e habilidades sociais. Nesse sentido, as diferenças individuais no temperamento têm implicações no desenvolvimento infantil e são centrais à personalidade enquanto esta se desenvolve (ROTHBART *et al.*, 2000).

O modelo teórico desenvolvido por Rothbart e colaboradores define temperamento como constitucionalmente baseado em diferenças individuais na reatividade e autorregulação influenciadas ao longo do tempo pela hereditariedade, maturidade e experiência (ROTHBART e AHADI, 1994). A reatividade temperamental refere-se a respostas às mudanças ambientais, medidas em termos de latência, duração e intensidade, das reações motoras, de emoção e de orientação, enquanto a autorregulação é definida como um processo que modula a reatividade (ROTHBART *et al.*, 2011).

Logo, o temperamento, segundo Rothbart, 2012a, refere-se às características individuais, que têm uma base biológica, e que determinam as respostas afetivas, motoras e de atenção do indivíduo em várias situações. O temperamento pode afetar o humor e a emoção das crianças, a forma como elas reagem a situações, seus níveis de medo, frustração, tristeza, desconforto e assim por diante.

O desenvolvimento do temperamento deve ser entendido como um processo dinâmico (ROTHBART, 2012b) que ocorre no contexto de mudanças cognitivas importantes ao longo do desenvolvimento da criança (ROTHBART e AHADI, 1994). Já nos primeiros meses de vida, é possível observar que os bebês diferem nas reações comportamentais e emocionais como orientação, propensão à angústia, afeto positivo e aproximação, e frustração. Muitas das reações dos bebês são altamente reativas e desencadeadas por estímulos internos ou externos bastante simples e acompanham um curso temporal relativamente estável. Essas reações precoces são reflexos do desenvolvimento de sistemas neurais subcorticais. O temperamento está associado não apenas a qualidade natural desses processos reativos, mas também sua

intensidade e flutuações ao longo do tempo. Logo, são os cuidadores quem fornecem a principal regulação dessas reações primitivas aos bebês, nos primeiros meses de vida, por meio de técnicas e de manuseios que minimizam a angústia e promovem uma rápida recuperação do desconforto (DERRYBERRY e ROTHBART, 2001).

Contudo, ao longo do desenvolvimento, o bebê vai se tornando mais habilidoso na regulação de suas próprias reações, de tal modo que o aumento na capacidade regulatória traduz o desenvolvimento do sistema cortical frontal, como a orientação da atenção e o controle voluntário (DERRYBERRY e ROTHBART, 2001). Durante os primeiros anos de vida, um controle mais direto de atenção passa dos cuidadores para o bebê e/ou criança. É provável que os mesmos mecanismos utilizados na autorregulação da emoção sejam transferidos para questões que envolvem controle de cognição ao longo da infância (POSNER e ROTHBART, 1998).

A análise de fatores do temperamento infantil a partir de questionários levou a uma lista revisada de dimensões de temperamento durante a primeira infância: 1) emoção positiva, 2) nível de atividade; 3) medo; 4) raiva/frustração; 5) orientação da atenção, e 6) controle voluntário (ROTHBART, 2012b). O controle voluntário é uma das dimensões de temperamento mais importante (ROTHBART *et al.*, 2011) e denota uma classe especial dos mecanismos de autorregulação do temperamento, que começa no final do primeiro ano de vida (KOCHANASKA *et al.*, 2000; ROTHBART e AHADI, 1994).

O controle voluntário é um constructo que descreve o aspecto temperamental da atenção executiva e é definido como a capacidade voluntária de suprimir uma resposta dominante em favor de uma resposta subdominante (KIERAS *et al.*, 2005). O controle voluntário consiste na capacidade voluntária de inibir (controle inibitório), ativar (controle ativador) ou mudar (modular) a atenção e o comportamento, assim como executar tarefas funcionais como planejamento e detecção de erros. O controle voluntário dá a criança

condições para se adaptar a situações nas quais ela não está particularmente inclinada a fazê-lo, como, por exemplo, a habilidade de se concentrar na presença de distrações (EISENBERG, 2012; EISENBERG *et al.*, 2011).

Medidas do controle voluntário geralmente incluem índices de regulação de atenção (habilidade voluntária de focalizar ou transferir a atenção quando necessário, denominado controle de atenção) e/ou de regulação de comportamento (habilidade voluntária de inibir comportamento quando apropriado, chamado controle inibitório) (EISENBERG *et al.*, 2011). No primeiro ano de vida, a atenção é importante no desenvolvimento como forma de controlar a angústia no bebê. Estudos sistemáticos de atenção e conforto observaram, por exemplo, que inicialmente os bebês ficam estressados com luzes e sons muito intensos, mas posteriormente manifestam grande interesse visual e auditivo aos estímulos apresentados. Enquanto eles mantêm a atenção orientada aos objetos, as expressões facial e oral de angústia desaparecem. Entretanto, tão logo a orientação da atenção cesse, por exemplo, quando o novo objeto é removido, a angústia retorna em níveis quase similares ao estado anterior à apresentação dos estímulos (POSNER e ROTHBART, 1998).

Contudo, os processos de atenção implicados no controle voluntário, como a atenção executiva, desenvolvem-se mais tarde do que esses sistemas atencionais. Os sistemas atencionais destacam-se pela sua forte característica reativa, origem muito precoce, assim como estão relacionados a comportamentos, tais como repostas de orientação do bebê a estímulos novos, duração da atenção, persistência atencional e estado de controle precoces (EISENBERG *et al.*, 2011).

Os mecanismos de atenção executiva, enquanto sustentam a ampla dimensão temperamental do controle voluntário, desenvolvem-se mais intensamente durante a primeira infância e na idade pré-escolar, de tal modo que bebês e crianças exibem muito pouco controle voluntário (POSNER e ROTHBART, 1998). Entre 9 e 18 meses, a atenção torna-se

mais voluntária, ainda que limitada, quando as crianças aprendem a resolver conflitos, corrigir erros e planejar novas ações (POSNER e ROTHBART, 1998). Dessa forma, pode ser interessante estudar os possíveis efeitos do peso ao nascer e/ou cuidado materno ainda aos 18 meses sobre a atenção, visto que a plasticidade neuronal ainda é alta nessa idade, o que caracteriza estes sujeitos como mais passíveis ou sensíveis a potenciais intervenções.

Diferenças individuais no controle voluntário, embora de ordem hereditária, também estão associadas com a qualidade das interações pais-criança. Um estilo parental afetuoso e sustentador parece prever níveis mais altos de controle voluntário (EISENBERG, 2012). Assim apesar do forte componente genético, o temperamento nem sempre tem base genética, de tal modo que, em alguns casos, ele pode ser influenciado por situações como estresse ou infecção pré-natais que prejudicam o feto (KAGAN, 2012). Por outro lado, cabe lembrar que o temperamento não é “destino”. Mesmo com base genética e influenciado por outros processos biológicos, as características temperamentais são resultado de uma combinação de fatores genéticos e ambientais (ROTHBART, 2012a; KAGAN, 2012). As experiências das crianças podem influenciar de forma positiva ou negativa os efeitos de uma determinada característica, assim como o estilo de cuidado parental pode exercer uma importante mediação desses resultados. Dessa forma, tanto as características temperamentais como seus resultados podem ser potencialmente modificados a partir de medidas de prevenção e de intervenção. Programas de intervenção objetivam modificar padrões de comportamento típicos das crianças, incluindo suas habilidades autorreguladoras, competência emocional e habilidades de enfrentamento (ROTHBART, 2012a).

2.4 QUESTIONÁRIOS E VARIÁVEIS ANALISADAS

2.4.1 *PARENTAL BONDING INSTRUMENT (PBI)*

O *Parental Bonding Instrument (PBI)* é um instrumento que avalia estilos parentais (materno e paterno) percebidos pelo sujeito quando criança. A medida é retrospectiva, de modo que indivíduos acima de 16 anos podem completar o questionário por intermédio de lembranças que têm de seus pais durante os primeiros dezesseis anos de vida. O instrumento considera dois fatores: cuidado (afeição e carinho *versus* indiferença e rejeição) e superproteção (controle *versus* autonomia), aplicados separadamente em relação ao pai e à mãe (PARKER *et al.*, 1979).

Estudos que buscaram testar a estabilidade desse instrumento ao longo do tempo intensificaram ainda mais a confiança no PBI como uma medida de avaliação da parentalidade, indicando que os estados de humor e experiências de vida parecem ter pouco efeito na estabilidade da percepção da parentalidade enquanto medida pelo PBI. Resultados indicaram que as percepções de cuidado e de superproteção parental, medidos por esse questionário, mantiveram-se relativamente estáveis por mais de duas décadas e que embora ambas as escalas de cuidado e de superproteção sejam robustas, a escala de cuidado parece ter uma dimensão ainda mais estável (WILHELM *et al.*, 2005).

2.4.2 *EARLY CHILDHOOD BEHAVIOR QUESTIONNAIRE (ECBQ)*

Pesquisas de temperamento na infância são baseadas em múltiplos métodos, incluindo questionários e observações domésticas e em laboratórios. Dentro da variedade de questionários, encontra-se o *Early Childhood Behavior Questionnaire (ECBQ)* que foi

originalmente desenvolvido para suplementar o questionário de relato parental de temperamento, amplamente usado para avaliar temperamento em crianças pequenas (*Toddler Behavior Assessment Questionnaire*) ou TBAQ, o qual foi desenvolvido pelo Dr. Hill Goldsmith (GOLDSMITH, 1996).

Esse novo instrumento contempla escalas desenvolvidas pela Dra. Rothbart e seus estudantes e avalia variados aspectos do temperamento, na faixa etária dos 18 aos 36 meses, antes não incluídos no TBAQ. A definição de temperamento usada no ECBQ também é mais ampla do que o TBAQ, visto que considera não apenas os processos reativos envolvendo emoção, mas também o sistema sensório-motor, assim como os processos autorregulatórios (PUTNAM *et al.*, 2006).

Mesmo dentro do domínio da emoção, o ECBQ é mais amplo em conteúdo do que o TBAQ, e as diferenças também existem nos itens individuais dentro das escalas proporcionadas pelos dois instrumentos. Para agilizar sua aplicação, o ECBQ adota um formato “caule e folha” no qual um único contexto (ex.: “Quando brinca fora de casa, com que frequência seu filho...”) é seguido por múltiplas respostas (ex.: “gosta de fazer muito barulho”, “gosta de sentar silenciosamente no sol”, “quer escalar lugares altos”). Além disso, diversas escalas incluem novos itens não incluídos no TBAQ. Devido às diferenças consideráveis entre as duas medidas, nomeou-se este novo instrumento de *Early Childhood Behavior Questionnaire* (ECBQ) e não de *TBAQ-Revised* (PUTNAM *et al.*, 2006).

O ECBQ já foi traduzido para diferentes línguas, inclusive para o português (KLEIN *et al.*, 2009) e, no ano de 2009, duas novas versões foram desenvolvidas: uma curta (107 itens e 18 escalas) e outra muito curta (36 itens e 3 amplas escalas) (disponíveis em <http://www.bowdoin.edu/~sputnam/rothbart-temperament-questionnaires/instrument-descriptions/early-childhood-behavior.html>)

Desde a sua criação e validação, o ECBQ tem sido citado em diversos estudos que buscam avaliar o temperamento das crianças pequenas. Blair e colaboradores, 2011, utilizando este instrumento para avaliar as consequências dos estados de ansiedade materna pré-natal sobre o desenvolvimento do temperamento infantil, verificaram uma correlação entre a ansiedade materna durante a gestação e o afeto negativo nas crianças aos 2 anos de idade. Spinrad *et al.*, 2007, aplicaram alguns domínios do ECBQ em crianças aos 18 meses e, um ano mais tarde, encontraram uma relação entre apoio parental e baixos níveis de problemas externalizantes e de angústia à separação, assim como altos níveis de competência social nos sujeitos analisados.

2.4.3 *INFANT-TODDLER SOCIAL AND EMOTIONAL ASSESSMENT (ITSEA)*

Outro instrumento voltado às particularidades da primeira infância se refere ao *Infant-Toddler Social and Emotional Assessment (ITSEA)* (CARTER *et al.*, 2003). Esse questionário de relato parental foi desenvolvido em resposta à falta de um instrumento idade-apropriado que contemplasse a primeira infância e com a finalidade de avaliar problemas comportamentais e competências socioemocionais em crianças de 12 a 36 meses de idade (CARTER *et al.*, 2003).

O ITSEA avalia quatro amplos domínios de comportamento: externalizante, internalizante, desregulação e competências. Na primeira infância, os comportamentos externalizantes incluem alta atividade, impulsividade, agressão e desafio, enquanto os internalizantes incluem depressão, afastamento, ansiedade, angústia à separação e extrema inibição/timidez. O domínio desregulação inclui escalas para sono, alimentação, emoção negativa (em relação à reatividade e à regulação) e sensibilidades sensoriais. Os comportamentos representados no ITSEA incluem tanto (1) aqueles comportamentos que

embora sejam parte do desenvolvimento normal, tornam-se problemas quando exibidos em excesso ou muito raramente e (2) problemas de comportamento que representam desvios do curso de desenvolvimento normal (CARTER *et al.*, 2003).

As competências são vistas como um reflexo da presença de habilidades adequadas à idade que se tornam cada vez mais elaboradas ao longo do desenvolvimento. As competências socioemocionais incluem obediência, regulação atencional, imitação, habilidades de faz-de-conta, motivação, empatia, consciência emocional e comportamentos sociais com outras crianças. A atenção foi justamente incluída na escala competência e não na externalizante, porque ao longo do tempo, espera-se que ela se torne mais elaborada, diferentemente dos problemas, que embora possam representar variações do desenvolvimento normal, não deveriam se intensificar (CARTER *et al.*, 2003).

Embora os problemas e competências socioemocionais possam estar associados ao temperamento, convém destacar que conceitualmente eles são distintos. Problemas e competências socioemocionais, mesmo podendo compartilhar determinantes genéticos e ambientais como o temperamento, refletem adaptações entre a pré-disposição do temperamento da criança e as condições ambientais (CARTER *et al.*, 2003).

Assim, verifica-se na literatura que o ITSEA tem sido citado em muitos estudos que contemplam essa faixa etária. Estudo holandês, utilizando este instrumento com o objetivo de avaliar o grau de identificação preventiva e a intervenção dos profissionais de saúde da primeira infância sobre problemas emocionais e sua concordância com os problemas comportamentais e emocionais relatados pelos pais em crianças com 14 meses de idade, indicou que frequentemente esses profissionais identificam problemas emocionais nesta idade, mas que eles falham em muitos casos de problemas relatados pelos pais enquanto medido por um escore clínico como o ITSEA (KLEIN *et al.*, 2010). Briggs-Gowan *et al.*, 2006, também aplicou este questionário e seus achados apontaram que os problemas

socioemocionais e comportamentais das crianças pequenas não são transitórios, destacando a necessidade de identificação e de intervenção precoces, assim como de avaliações familiares. Outro estudo que elegeu o ITSEA como instrumento metodológico foi o de Treyvaud e colaboradores, 2010, que buscou descrever a saúde mental dos pais de crianças nascidas muito prematuramente e examinar as relações entre saúde mental parental e o desenvolvimento socioemocional precoce em crianças nascidas pré-termo e a termo. Os resultados deste estudo mostraram a necessidade de identificar e apoiar pais de crianças nascidas muito prematuramente com dificuldades mentais.

2.5 – INTERAÇÕES ENTRE EVENTOS PRÉ E PÓS – NATAIS

Evidências têm sugerido que os riscos associados a condições pré-natais adversas podem ser moderados pela qualidade do ambiente pós-natal. Buss *et al.*, 2007, analisando a interação entre peso ao nascer, cuidado materno e hipocampo, verificou que sujeitos nascidos pequenos para idade gestacional (PIG) relatando baixo cuidado materno nos escores do PBI apresentavam volumes hipocampais menores do que os sujeitos nascidos adequados para idade gestacional (AIG) relatando cuidado materno baixo. Essa associação foi evidente apenas no grupo relatando baixo cuidado materno, a qual sugere que a qualidade do ambiente familiar pós-natal pode influenciar nos riscos relacionados à vida fetal.

Achados de Kaplan *et al.*, 2008, mostraram uma interação dos fatores pré-natais adversos (depressão ou ansiedade pré-natais) e das influências pós-natais (sensibilidade materna) na atividade do eixo HPA. Enquanto bebês de mulheres sem diagnóstico de depressão ou ansiedade pré-natal tinham níveis basais de cortisol comparativamente baixos, independentemente da sensibilidade materna, bebês de mulheres com um diagnóstico pré-natal tinham significativamente níveis mais elevados de cortisol caso suas mães fossem

menos sensíveis, e eram semelhantes aos bebês das mulheres do grupo controle se as mães eram mais sensíveis. Esses resultados sugerem que a programação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) pode ser moderada pela sensibilidade materna, indicando que o modelo de “programação” do desenvolvimento (conceito segundo o qual um insulto ou estímulo aplicado em período crítico ou sensível podem promover efeitos duradouros ou persistentes sobre a estrutura ou a função de um organismo) (LUCAS, 1991) pode ser complementado por outras teorias relacionadas à adaptação biopsicológica do contexto social.

Considerando ainda a interação entre condições pré e pós-natais, resultados de Gorman *et al.*, 2001, sugerem que as características do comportamento materno e a qualidade do ambiente doméstico podem variar em função do peso ao nascimento. Mães que percebem seus bebês PIG com temperamento difícil, tendem a exibir comportamento materno de pior qualidade, que não são observadas para os bebês AIG; e famílias de bebês PIG têm ambientes domésticos que são classificados como menos estimulantes do desenvolvimento e do aprendizado infantil do que os lares dos bebês AIG (GORMAN *et al.*, 2001).

Vale destacar, portanto, que as evidências das interações entre as condições pré e pós-natais, nos três achados acima descritos, foram observadas apenas no grupo de bebês PIG e não nos de bebês AIG. Esse efeito que parece específico para o grupo PIG, sugere que as crianças nascidas PIG são mais suscetíveis à qualidade das condições ambientais do que as crianças nascidas AIG, conforme discutido mais adiante.

3 JUSTIFICATIVA

Desfechos desfavoráveis, como alterações comportamentais e dificuldades cognitivas, podem estar associados a condições pré-natais adversas como o estresse ou as doenças maternas, refletidas no peso do indivíduo ao nascer. Por outro lado, as condições ambientais pós-natais podem afetar a concretização de tais desfechos. Portanto, torna-se relevante estudar a interação entre o peso ao nascer (como um *proxy* do ambiente intra-uterino) com variáveis ambientais, como o cuidado materno, sobre o comportamento infantil, visto que há na literatura científica uma carência de estudos que analisem tal interação, mas sobretudo porque tais achados podem contribuir com a elaboração de propostas de medidas preventivas, tais como detecção precoce e programas de intervenção.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a interação entre nascer pequeno para idade gestacional (PIG) e o cuidado parental percebido pela mãe sobre o comportamento infantil aos 18 meses de vida.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a população da coorte MAVAN quanto a suas características basais em relação ao peso ao nascer e ao cuidado materno medido pelo *Parental Bonding Instrument* (PBI): sexo das crianças, tabagismo materno durante a gestação, renda familiar abaixo de 1 salário mínimo e tempo de amamentação;
- Analisar os aspectos do temperamento, aos 18 meses de vida, mensurados a partir do *Early Childhood Behavior Questionnaire* (ECBQ);
- Analisar o desenvolvimento socioemocional aos 18 meses de vida, avaliado pelo instrumento *Infant-Toddler Social and Emotional Assessment* (ITSEA);

5 HIPÓTESE

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

6 METODOLOGIA

A presente pesquisa se caracteriza por um estudo transversal aninhado a uma coorte de nascimentos, atualmente em andamento.

A amostra do estudo incluiu 305 crianças com 18 meses de idade de duas cidades do Canadá (Montreal, Quebec e Hamilton, Ontário) que tiveram os questionários (PBI, ITSEA e ECBQ) respondidos por suas mães. Os participantes foram recrutados de uma estabelecida coorte prospectiva de nascimentos (*Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment* – MAVAN).

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

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

O desenho do projeto MAVAN envolveu uma série de decisões críticas. Primeiro, o emprego de testes baseados em laboratórios em toda a amostra a partir da suposição que medidas diretas implicariam em menos erros de medição do que medidas indiretas, como relatos parentais. Segundo, MAVAN não é uma amostra representativa, é uma tentativa de criar uma base de dados a partir da análise do genótipo e de medidas mais precisas do fenótipo a fim de proporcionar oportunidades únicas para testar hipóteses específicas, especialmente aquelas envolvendo interdependência gene - ambiente ao longo do tempo. Já a

terceira consideração foi baseada nas trajetórias de desenvolvimento e, portanto, na extensiva interação com as mães e crianças ao longo dos primeiros 24 meses de vida, e depois anualmente, gerando solidez ao trabalho e fornecendo um conjunto de dados mais ricos sobre curtos intervalos de desenvolvimento. Portanto essas decisões foram fundamentais para definir critérios de seleção e recrutamento, conforme explicado abaixo.

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

As mulheres foram entrevistadas entre 24 e 36 semanas de gestação e as díades avaliadas aos 3, 6, 12 e 18 meses e anualmente a partir dos 24 meses. Dessa forma, o projeto MAVAN acumulou dados consideráveis das crianças participantes do estudo entre 3 meses a 6 anos de idade usando uma mistura de escalas de avaliação tradicionais e medidas feitas em laboratório. Informações como sexo das crianças, tabagismo materno durante a gestação, renda familiar e tempo de amamentação foram coletadas por meio de questionários padronizados como o *Health and well being of mothers and their newborns* (KRAMER *et al.*, 2009; 2001a) e o *Child Health Questionnaire* (CHR) (LANDGRAF *et al.*, 1996).

Dentre a diversidade de escalas aplicadas ao longo do estudo, está o PBI (*Parental Bonding Instrument*, PARKER *et al.*, 1979), que foi entregue aos pais no 6º mês pós-parto, o ITSEA (*Infant-Toddler Social and Emotional Assessment*, CARTER *et al.*, 2003), aplicado aos 18 e aos 24 meses, e o ECBQ (*Early Childhood Behavior Questionnaire*, PUTNAM *et al.*, 2006), aplicado aos 18 e aos 36 meses de idade da criança. A figura 1 ilustra o momento cronológico em que as gestantes foram entrevistadas e as díades avaliadas durante o projeto MAVAN, assim como o momento em que as escalas do PBI, ITSEA e ECBQ foram entregues aos pais das crianças analisadas.

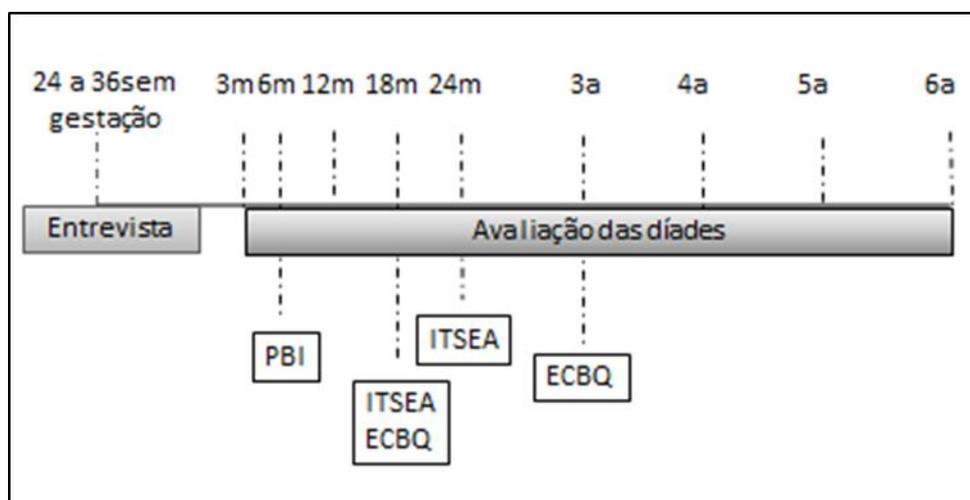


Figura 1. “Linha do tempo” que ilustra o momento, durante a realização do projeto MAVAN, em que se entrevistou as gestantes e se avaliou as díades, assim como quando se aplicou os questionários: PBI, ITSEA e ECBQ. sem (semanas). m (meses). a (anos).

6.2 VARIÁVEIS PREDITORAS

- **Nascer pequeno para idade gestacional (PIG):** crianças nascidas com peso abaixo do percentil 10 específico para sexo e idade gestacional da curva de Kramer (dados populacionais canadenses) (KRAMER *et al.*, 2001b).

- Parental Bonding Instrument (PBI):

Para avaliar retrospectivamente estilos parentais (materno e paterno) percebidos pelo sujeito quando criança, o PBI conta com um questionário composto por 25 itens (12 questões referentes a cuidado e 13 referentes à superproteção) que são aplicados separadamente a ambos os pais. Este instrumento é representado por uma escala de 4 pontos (“muito parecido” até “muito diferente”, 0 a 3), totalizando um escore máximo de 36 pontos. Os sujeitos são designados para o grupo de risco pós-natal com base no ponto de corte para cada escore: cuidado e superproteção maternos: 27.0 e 13.5 respectivamente; cuidado e superproteção paternos: 24.0 e 12.5 respectivamente (PARKER *et al.*, 1979).

O PBI foi entregue às mães a partir do 6º mês pós-parto, de tal modo que elas foram orientadas a responder o questionário de acordo com as lembranças que tinham de suas mães nos dezesseis primeiros anos de suas vidas. Considerando a estabilidade deste questionário (WILHELM *et al.*, 2005) e o componente transgeracional do estilo de comportamento materno (CHAPMAN e SCOTT, 2001; BENOIT e PARKER, 1994), neste estudo a variação de cuidado materno nos grupos AIG e PIG foi definida a partir dos resultados obtidos neste questionário, os quais se referem à percepção de cuidado recebido na infância e na adolescência pelas mães das crianças analisadas.

6.3 DESFECHOS

- Early Childhood Behavior Questionnaire (ECBQ):

O ECBQ é composto de 201 itens divididos em 18 domínios: nível de atividade/energia, focalização de atenção, medo, frustração, prazer de alta intensidade, prazer de baixa intensidade, sensibilidade perceptual, antecipação positiva, tristeza e capacidade de se acalmar, aconchego, desconforto, impulsividade, controle inibitório e timidez, transferência

de atenção, ativação motora e sociabilidade. Para agilizar sua aplicação, este questionário adota um formato “caule e folha” no qual um único contexto (ex.: “Quando brinca fora de casa, com que frequência seu filho...”) é seguido por múltiplas respostas (ex.: “gosta de fazer muito barulho”, “gosta de sentar silenciosamente no sol”, “quer escalar lugares altos”) (PUTNAM *et al.*, 2006). Os pais avaliam a frequência de especificidade do temperamento a partir do comportamento de seus filhos observados nas últimas duas semanas, numa faixa de escala ordinal de 1 (nunca) a 7 (sempre) (PUTNAM *et al.*, 2006).

- *Infant-Toddler Social and Emotional Assessment (ITSEA):*

Neste questionário de relato parental, os pais avaliam aspectos do comportamento de seus filhos, usando uma escala de 3 pontos (0= não é verdade/raramente ocorre; 1= relativamente é uma verdade/às vezes ocorre; 2= verdade/ocorre com frequência), de tal modo que problemas comportamentais e competências socioemocionais são considerados. Associado a isso, está presente ao instrumento a opção "Nenhuma oportunidade", possibilitando aos pais, quando for o caso, indicarem que eles não tiveram a oportunidade de observar determinados comportamentos (por exemplo, o comportamento de seu filho com outras crianças).

Os principais domínios do ITSEA (excluindo as escalas de índices Atípicos e de Relacionamento Social e os itens individuais de significado clínico) compreendem 139 itens, o ITSEA completo inclui 166 itens, e são eles: Externalizante (24 itens para Atividade/Impulsividade, Agressão/Desafio, Agressão a outras crianças); Internalizante (30 questões para Depressão/Afastamento, Ansiedade Geral, Aflição à separação, Inibição à novidade); Desregulação (34 itens para Sono, Emoção Negativa, Alimentação e Sensibilidade Sensorial); Competências (37 questões para Obediência, Atenção, Imitação/“Faz-de-conta”,

Motivação, Empatia e Interação social com os colegas) e Índice de Mal adaptação (13 itens) (CARTER *et al.*, 2003).

Para fins deste estudo, utilizou-se uma versão do ITSEA ajustada para a idade a ser analisada, ou seja, 18 meses. Nesse caso, nem todas as escalas do ITSEA descritas anteriormente foram avaliadas. Foram incluídos, portanto, (1) os componentes externalizantes, considerando as escalas atividade, agressão/desafio e, (2) componentes internalizantes, considerando as escalas inibição/separação e depressão/afastamento, (3) desregulação, com as escalas sono, alimentação e emoção negativa e, por fim, (4) o domínio competência socioemocional que engloba as seguintes escalas: atenção, obediência, interação social com outras crianças, empatia e emoção positiva, motivação e consciência emocional.

Os dados analisados no presente estudo se referem aos resultados obtidos em ambos os questionários, ECBQ e ITSEA, os quais foram respondidos pelas mães das 305 crianças quando estas tinham 18 meses de idade.

6.4 ASPECTOS ÉTICOS

Aprovação do Projeto de MAVAN foi obtida de médicos obstetras que realizaram os partos nos hospitais de estudo e pelos Conselhos de Ética Institucional dos hospitais universitários e afiliados, registrada com o número 03/45 no *Douglas Institute Research Ethics Board*, enquanto o consentimento informado foi obtido de todos os participantes. Já o presente estudo foi registrado no Sistema de Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) sob o número 22749 após aprovação pela Comissão de Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFRGS em 04 de maio de 2012.

6.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

O cálculo do tamanho da amostra total da coorte MAVAN foi baseado nos seus desfechos mais frágeis (interações gene *versus* ambiente), considerando a prevalência populacional de polimorfismos de interesse, assim como a diferença esperada entre os grupos. Para este trabalho, considerando uma diferença de 1 desvio padrão (DP) entre os grupos extremos, um poder de 80% e um alfa de 5%, seria necessário no mínimo 11 crianças por grupo de cuidado materno. Considerando a prevalência de nascimentos de RNs pequenos para a idade gestacional da população alvo como em torno de 10%, calculou-se que seriam obtidos em torno de 15 restritos por grupo de cuidado materno nessa subamostra de uma coorte de nascimentos, de base populacional, na qual o n total foi de 305 crianças.

Todos os dados coletados foram digitados e analisados no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 18.0 (SPSS Inc., IBM Company, Chicago, EUA).

As variáveis contínuas foram descritas como média \pm Erro padrão (EPM) ou (DP) e as variáveis categóricas expressas em porcentagem. Para comparação de variáveis contínuas envolvendo dois grupos, o teste estatístico utilizado foi o Teste t de *Student*, enquanto o Qui-Quadrado foi o teste utilizado para variáveis categóricas.

Para teste de hipóteses, ANOVA multivariável foi o modelo escolhido. Para o ECBQ, o escore dos três fatores propostos por Putnam *et al.*, 2006, (Revolta/extravasamento, Afeto Negativo e Controle Voluntário) foram avaliados por ANOVA Multivariável, usando grupo (PIG/AIG) e cuidado materno (alto/baixo) como variáveis preditoras. Na sequência, outra ANOVA Multivariável foi aplicada para o(s) fator(es) que apresentaram significância em alguma das variáveis ou na interação, avaliando-se as escalas componentes deste fator,

seguido de Testes de *Post-hoc* (LSD) com análise de interação para detecção das diferenças entre os grupos.

Já no ITSEA, seguindo o modelo de análise de Spinrad *et al.*, 2012, foi avaliado especificamente a subescala de atenção por meio de ANOVA de duas vias usando grupo (PIG/AIG) e cuidado materno (alto/baixo) como variáveis preditoras, seguido de Testes de *Post-hoc* (LSD) com análise de interação para detecção das diferenças entre os grupos.

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

7 RESULTADOS

A coorte contava com 696 crianças no momento do desenvolvimento deste projeto, das quais 324 participaram do seguimento aos 18 meses; entretanto, 305 crianças foram incluídas neste estudo, visto que 19 (6%) delas não tinham os questionários ECBQ e ITSEA respondidos por suas mães. Não há diferenças significativas entre os participantes incluídos e não incluídos neste estudo em relação à prevalência de pequenos para a idade gestacional (qui quadrado, $p=0,801$), nem em relação à proporção de mães que foram classificadas como tendo recebido alto ou baixo cuidado materno pelo PBI (qui quadrado, $p=0,749$). Convém ainda informar que ao longo das tabelas e figuras apresentadas, uma pequena variação no tamanho das amostras, sem comprometer os resultados finais, pode ser observada. Essas diferenças se devem a falta de resposta verificada em algum item do questionário, o que impediu a criança de integrar os resultados daquele instrumento. Manter essa variação no tamanho das amostras foi a alternativa encontrada para analisar os dados dos outros questionários completamente respondidos e evitar mais perdas além daquelas já previstas num estudo longitudinal.

Quanto às características dos participantes estudados baseadas no peso ao nascer e no escore de cuidado materno, a partir do PBI, verifica-se que os grupos não se diferenciaram significativamente entre si nas seguintes variáveis: número de meninos/as, tabagismo durante a gestação, renda familiar e tempo total de amamentação em semanas. Houve uma diferença significativa no tempo de amamentação exclusiva, em que o grupo dos AIG apresentou um período de amamentação exclusiva significativamente superior ao grupo PIG (*t-student*, $p=0,034$). Ver tabela 1.

Tabela 1. Características dos participantes estudados baseadas na adequação do peso ao nascer e no escore de Cuidado Materno (PIB):

Característica da amostra	Peso ao nascimento			Cuidado Materno		
	AIG (n=268)	PIG (n=37)	Valor <i>p</i>	Alto (n=190)	Baixo (n=115)	Valor <i>P</i>
Masculinos (%)	150 (56.0%)	16 (43.2%)	0.161§	106 (55.8%)	60 (52.2%)	0.555§
Tabagismo materno durante a gestação (%)	45 (18.0%)	8 (25.0%)	0.341§	32 (18.1%)	21 (20.0%)	0.753§
Renda familiar abaixo de 1 salário mínimo (%)	58 (25.3%)	8 (27.6%)	0.822§	40 (24.4%)	26 (27.7%)	0.557§
Amamentação exclusiva (semanas)	12.23 ± 0.649	8.22 ± 1.563	0.034#	12.38 ± 0.791	10.74 ± 0.929	0.190#
Total de duração da amamentação (semanas)	27.30 ± 1.216	21.22 ± 3.342	0.088#	27.49 ± 1.455	25.10 ± 1.861	0.313#

§ Teste Qui-Quadrado. # Teste *T-Student*. Os dados estão expressos em média±EP ou n° (percentagens). PIG= Pequeno para Idade Gestacional; PBI= *Parental Bonding Instrument*; EP=Erro Padrão. Totais podem variar por dados faltantes.

7.1 EFEITOS DO PESO AO NASCER *vs* CUIDADO MATERNO (PBI) NO TEMPERAMENTO AOS 18 MESES (ECBQ)

A tabela 2 demonstra os escores dos três fatores que compõem o ECBQ nos diferentes grupos. O resultado geral da ANOVA multivariada considerando estes três fatores revelou efeito do cuidado materno ($p=0,011$), sem efeito do peso ao nascer ($p=0,306$) nem interação cuidado *vs.* peso ($0,314$). Os testes univariados entre sujeitos demonstram um efeito do cuidado materno ($p=0,001$) para o fator Controle Voluntário (composto das escalas focalização de atenção, transferência de atenção, aconchego, controle inibitório, prazer de baixa intensidade), não atingindo significância estatística no efeito do peso ao nascer ($p=0,098$) nem da interação entre as variáveis predictoras ($p=0,067$) para este fator. Não houve diferença entre os grupos nos demais fatores: Revolta/extravasamento (composto das escalas: nível de atividade, prazer de alta intensidade, impulsividade, antecipação positiva, sociabilidade, $p = 0,791$ para o efeito do cuidado materno, $p= 0,419$ para o efeito do baixo

peso e $p=0,873$ para a interação) e Afeto Negativo (composto das escalas: desconforto, medo, ativação motora, tristeza, sensibilidade perceptual, timidez, frustração e capacidade de se acalmar, $p=0,479$ para o efeito do peso ao nascer, $p=0,215$ para o efeito do cuidado materno e $p=0,929$ para a interação).

Na sequência, a ANOVA multivariada considerando as escalas que compõem o fator Controle Voluntário demonstrou como resultado geral um efeito do cuidado materno ($p=0,046$), sem efeito do peso ao nascer ($p=0,150$); enquanto a interação entre estas variáveis não atingiu significância estatística ($p=0,068$). Contudo, a análise univariada entre os sujeitos demonstrou que o grupo AIG [média (DP) 5,10(0,84)] apresentou maior capacidade de aconchego do que o grupo PIG [4,79(0,91); $p=0,011$], assim como, o grupo baixo cuidado [4,85(0,83)] apresentou menos prazer de baixa intensidade do que o grupo alto cuidado materno [5,08(0,82); $p=0,016$] e menor [4,50(0,76)] capacidade de transferência de atenção do que o grupo alto cuidado materno [4,56(0,68); $p=0,004$].

Além disso, uma interação entre peso ao nascer e cuidado materno no domínio transferência de atenção do ECBQ ($p=0,002$) foi verificada. O grupo PIG e baixo cuidado materno (IC95% 3,578 - 4,397) se diferenciou do grupo AIG e alto cuidado materno (IC95% 4,411 - 4,625), do grupo PIG e alto cuidado materno (IC95% 4,520 - 5,063) e também do grupo AIG e baixo cuidado materno (IC95% 4,395 - 4,663). Ver figura 2.

Tabela 2. Fatores do *Early Childhood Behavior Questionnaire* (ECBQ) em relação ao baixo peso ao nascimento e o cuidado materno usando o *Parental Bonding Instrument* (PBI):

ECBQ	Alto Cuidado		Baixo Cuidado		MANOVA		
	AIG (n=162)	PIG (n=25)	AIG (n=103)	PIG (n=11)	PIG	Cuidado	Interação
Afeto negativo	1.68 (0.51)	1.76 (0.58)	1.82 (0.57)	1.88 (0.69)			
Revolta/estravazamento	4.89 (0.60)	4.78 (0.47)	4.90 (0.63)	4.83 (0.62)			
Controle voluntário	4.56 (0.54)	4.57 (0.35)	4.41 (0.51)	4.05 (0.52)	*		#

Os dados estão em média (DP). * $P < 0.05$ e # $P < 0.07$ para as respectivas fontes de variação (PIG, Cuidado e/ou interação delas), usando MANOVA.

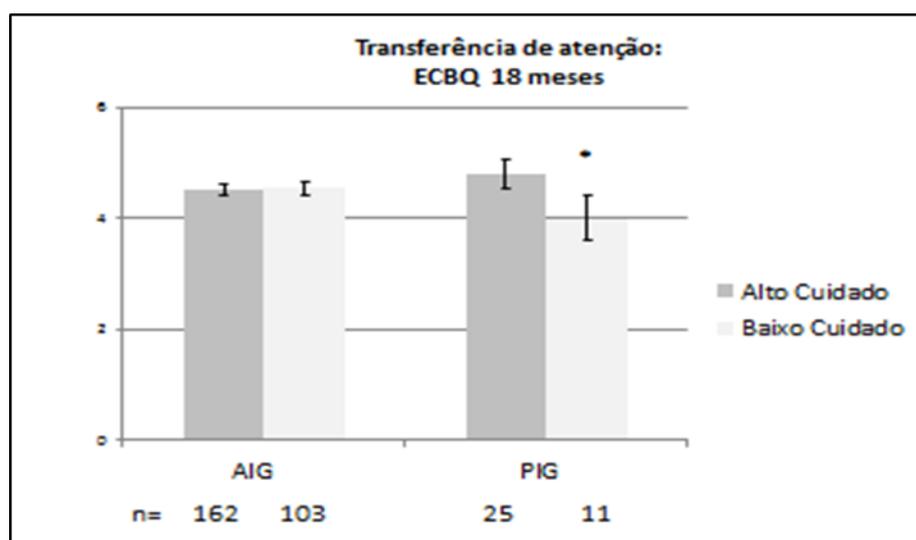


Figura 2: Interação entre o peso ao nascer e o cuidado materno (PBI) no domínio transferência de atenção do ECBQ ($p=0,002$). O grupo PIG e baixo cuidado materno (IC95% 3,578 - 4,397) se diferenciou do grupo AIG e alto cuidado materno (IC95% 4,411 - 4,625), do grupo PIG e alto cuidado materno (IC95% 4,520 - 5,063) e também do grupo AIG e baixo cuidado materno (IC95% 4,395 - 4,663). Os dados são apresentados como média e Intervalo de Confiança.

7.2 EFEITO DO PESO AO NASCER *vs* CUIDADO MATERNO (PBI) NA SUBESCALA DE HABILIDADES ATENCIONAIS DO ITSEA AOS 18 MESES

De posse dos achados do ECBQ descritos anteriormente, utilizou-se a mesma estratégia descrita por Spinrad *et al.*, 2012, em que se avaliou especificamente a escala de habilidades atencionais de outro questionário aplicado à coorte MAVAN, o ITSEA. Uma ANOVA de duas vias demonstrou efeito isolado do cuidado materno nesta subescala, no qual o grupo de alto cuidado materno [6,37(2,52)] apresentou maior escore que o grupo baixo cuidado materno [5,78(2,74)] nesta subescala. Além disso, uma interação das variáveis predictoras, peso ao nascer e cuidado materno, foi observada sobre a subescala de habilidade atencional ($p=0,05$), na qual o grupo PIG e baixo cuidado materno (IC95% 2,58 – 5,81) se diferenciou do grupo AIG e alto cuidado (IC95% 5,90 – 6,75). Ver figura 3.

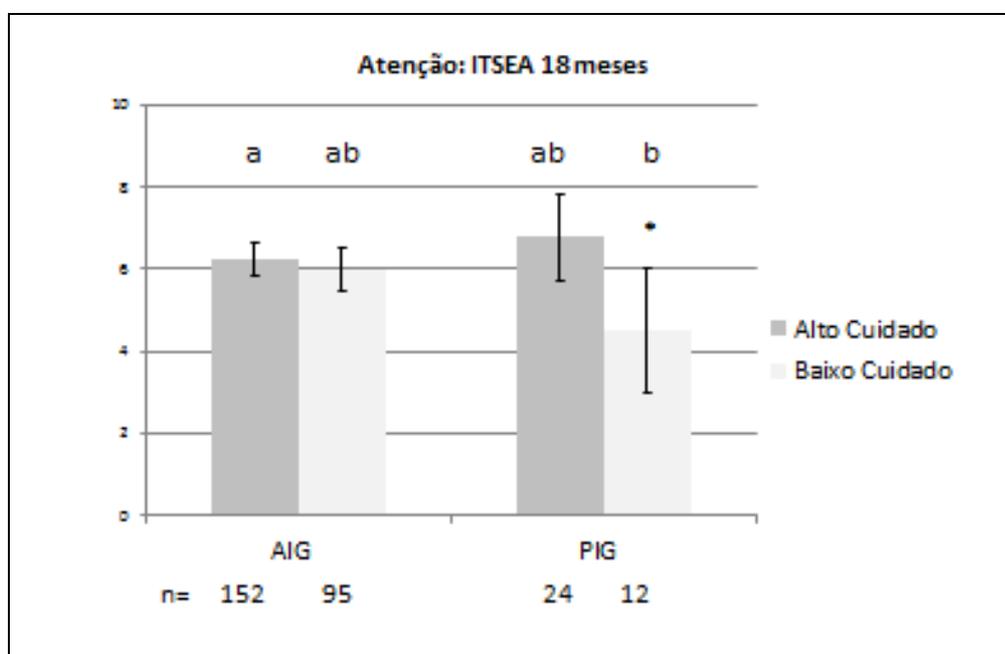


Figura 3: Interação entre o peso ao nascimento e o cuidado materno (PBI) na subescala da atenção do ITSEA ($p=0,05$). O grupo PIG / baixo cuidado materno (IC95% 2,58 – 5,81) se diferenciou do grupo AIG / alto cuidado (IC95% 5,90 – 6,75). Os dados são apresentados como média e Intervalo de Confiança.

8 DISCUSSÃO

O principal achado do presente estudo se refere à interação entre o peso ao nascer e o cuidado materno percebido pela mãe, a qual afeta a atenção das crianças pequenas aos 18 meses de vida. Este efeito foi observado por meio de avaliações distintas de instrumentos diferentes: ECBQ e ITSEA.

Ambos os instrumentos avaliaram o comportamento infantil aos 18 meses de vida a partir de questionários de relato parental, os quais estão sujeitos a distorções e podem refletir a opinião do cuidador sobre sua criança. Entretanto, esses instrumentos têm uma alta correlação com medidas observadas de comportamento infantil em laboratórios (CARTER *et al.*, 1999) e suas escalas parecem demonstrar pouca variação ao longo do tempo (SPINRAD, *et al.*, 2012). Além disso, a confiança nos relatos parentais, não associadas a observações diretas, teve como finalidade evitar que a avaliação do temperamento e/ou comportamento se reduzissem a momentos pontuais num ambiente não-familiar, visto que também estariam sujeitas a falsas impressões, bem como buscou restringir qualquer tentativa de estabelecer algum significado clínico dos domínios estudados. O presente estudo não tinha como objetivo diagnosticar ou classificar clinicamente os temperamentos e/ou comportamentos das crianças analisadas.

O interessante é que apenas o grupo PIG/ baixo cuidado materno apresentou déficits na característica transferência de atenção (habilidade de transferir o foco da atenção de uma atividade ou tarefa para outra, PUTMAN *et al.*, 2006) do ECBQ e na subescala atenção do ITSEA quando comparado aos demais grupos. Esse achado leva a crer que a condição de baixo peso ao nascer torna as crianças nascidas PIG mais suscetíveis a variações na qualidade do cuidado pós-natal do que as crianças nascidas AIG, assim como, sugere que efeitos associados à adversidade fetal podem ser moderados por um ambiente marcado por mães com

transmissão transgeracional de serem boas cuidadoras, visto que os resultados do grupo FIG/alto cuidado materno foram semelhantes ao grupo AIG. Essa hipótese vem ao encontro de alguns estudos (PLUESS e BELSKY, 2010; BELSKY *et al.*, 2007a) que apontam que há diferenças individuais na suscetibilidade das influências ambientais com alguns sujeitos sendo mais e outros menos afetados por experiências semelhantes, assim como, de outros estudos, ressaltados na introdução, que apontam para uma interação entre fatores pré e pós-natais nas crianças nascidas FIG (KAPLAN *et al.*, 2008; BUSS *et al.*, 2007; GORMAN *et al.*, 2001).

Considerando que o peso ao nascer é um dos marcadores da qualidade do período pré-natal (SCHLOTZ e PHILLIPS, 2009), a condição de pequeno para idade gestacional sugere um ambiente fetal adverso e associação à restrição de crescimento intra-uterino (RCIU). A RCIU apresenta diferentes determinantes, os quais estão relacionados a distintos desfechos. Com os dados do presente estudo não foi possível analisar as causas do baixo peso ao nascimento da população estudada, porém várias delas podem fazer parte de fatores etiológicos que provocam RCIU e resultam em prejuízos cognitivos. Entre eles, destaca-se má-nutrição materna durante a gestação (de ROOIJ *et al.*, 2010, SCHLOTZ *et al.*, 2010; RANADE *et al.*, 2008, GEORGIEFF, 2007), exposição pré-natal ao tabaco (BURSTYN *et al.*, 2012; BATSTRA *et al.*, 2003), hipertensão gestacional (EHRENSTEIN *et al.*, 2009; MANY *et al.*, 2003) e *diabetes mellitus* gestacional (TEMPLE *et al.*, 2011).

A elevada exposição a glicocorticoides durante o período fetal devido a estresse psicossocial materno, a má-nutrição ou restrição de oxigênio, por exemplo, tem sido associada com menor peso ao nascimento (HARRIS e SECKL, 2011) e aumento da atividade do eixo HPA na prole (EMACK *et al.*, 2008; de VRIES *et al.*, 2007). Por outro lado, o estresse crônico, seja intra-útero ou precocemente na infância altera o desenvolvimento neurológico, modificando a ramificação dendrítica e proliferação celular. Além disso, provoca alterações estruturais em áreas cerebrais que são importantes para a função cognitiva e

emocional, especialmente o hipocampo e a amígdala (McEWEN, 2003). Considerando que os determinantes da RCIU equivalem a estressores metabólicos crônicos, as crianças nascidas PIG deste estudo podem, portanto, ter apresentado tanto alterações no desenvolvimento cerebral como no eixo HPA de modo a torná-las mais suscetíveis a variações no cuidado materno do que as crianças nascidas AIG.

O cuidado materno está associado a mudanças na expressão gênica do receptor glicocorticoide (GR) hipocampal. Análise da região promotora GR 1-7 sugere que níveis elevados de cuidado materno estão associados à metilação diminuída dentro do promotor de GR, aumentos na expressão do GR e diminuição da resposta HPA ao estresse em ratos (WEAVER *et al.*, 2004; LIU *et al.*, 1997). Recentes evidências sugerem que este mecanismo pode ser similar em humanos: no hipocampo, a expressão do GR foi reduzida em sujeitos suicidas com história de abuso precoce em comparação com suicidas sem história de abuso (LABONTE *et al.*, 2012; MCGOWAN *et al.*, 2009). Como a exposição crônica aos glicocorticoides prejudica o funcionamento cognitivo (PARDON e RATTRAY, 2008; McEWEN, 1999), um aumento da qualidade do cuidado materno pode ser protetora ao reforçar a retroalimentação negativa de glicocorticoides e encerrar a resposta aguda ao estresse mais precocemente (LIU *et al.*, 1997). Esta proteção conferida por uma alta qualidade do cuidado materno pode ser, portanto, ainda mais impactante para os indivíduos PIG, já conhecidos por terem um eixo HPA hiper-responsivo ao estresse agudo (OSTERHOLM *et al.*, 2012; KAJANTIE e RÄIKKÖNEN, 2010; SCHÄFFER *et al.*, 2009; JONES *et al.*, 2006).

Durante o período fetal, o desenvolvimento cerebral ocorre precocemente. Muitas áreas específicas do sistema nervoso central (SNC) se formam entre a 5ª e a 25ª semanas de gestação a partir de processos que envolvem neurogênese e migração celular (RICE e BARONE, 2000). Logo, em termos de neurodesenvolvimento, esse intervalo pode representar um período sensível para efeitos potencialmente duradouros de exposições ambientais

adversas. Um estudo mostrou que crianças nascidas PIG, a termo, cujo crescimento da cabeça começou a diminuir antes da 26ª semana de gestação, tiveram escores cognitivos significativamente mais baixos do que os índices das crianças controle e das crianças cujo crescimento da cabeça começou a desacelerar no final da gestação (HARVEY *et al.*, 1982).

Alterações neuroanatômicas em crianças nascidas PIG têm sido observadas e estudadas (BATALLE *et al.*, 2012) e podem estar associadas com a particular vulnerabilidade do sistema nervoso central aos insultos e às exposições ambientais adversas no período pré-natal. Sujeitos nascidos PIG apresentam menor volume cerebral total e menor superfície de área cortical quando comparados aos AIG (de BIE *et al.*, 2011; MARTINUSSEN *et al.*, 2009; CHASE *et al.*, 1972). Logo, essas diferenças na organização cerebral podem tornar as crianças pequenas nascidas PIG mais suscetíveis a variações da qualidade do ambiente pós-natal precoce, de tal modo que a qualidade do cuidado parental pode ser determinante na moderação das consequências associadas à vida fetal adversa.

Sabe-se que após o nascimento o sistema nervoso responde a estímulos externos e que os circuitos neurais são particularmente sensíveis a esses estímulos durante uma janela de tempo especial, chamada período crítico (HENSCH, 2004). Assim, os processos da diferenciação neuronal que ocorrem após o nascimento podem ser influenciados por experiências pós-natais (BELSKY e HAAN, 2011), sendo um dos mecanismos pelo quais as experiências da criança no ambiente, considerando aqui a qualidade do cuidado a que elas estão expostas, agem sobre o desenvolvimento cerebral. Estudos experimentais têm mostrado que animais expostos a ambientes enriquecidos, quando comparados ao grupo controle, têm mais sinapses por neurônio (MARKHAM e GREENOUGH, 2004), assim como maior proliferação e sobrevivência celular (RIZZI *et al.*, 2011) nas áreas cerebrais envolvidas com as características relevantes do ambiente.

Portanto, dado o papel central do cuidado materno na vida da criança (SULLIVAN *et al.*, 2011), pode-se dizer que há um período crítico no qual a qualidade desse cuidado é particularmente efetiva nas suas influências sobre o desenvolvimento cerebral. É provável que um estilo de cuidado materno mais sensível às necessidades e às particularidades do bebê e/ou da criança pequena seja capaz de melhor atender as suas demandas, criando condições mais adequadas para seu desenvolvimento e sua aprendizagem. Efeitos do cuidado materno na cognição têm sido bem documentados na literatura. Em modelos animais, comparados com as proles de mães de alto cuidado materno, os filhotes de mães com baixo cuidado apresentam prejuízos na memória espacial com uma variedade de alterações neuronais no hipocampo, incluindo diminuição na densidade sináptica e na sinaptogênese (BREDY *et al.*, 2003; LIU *et al.*, 2000). Já em humanos, verificou-se que a qualidade do cuidado materno foi um forte preditor de volume hipocampal em crianças, sugerindo que o impacto de uma parentabilidade positiva sobre a neuroplasticidade do hipocampo pode também ser operativo em humanos (LUBY *et al.*, 2012).

O baixo peso ao nascer está associado a desenvolvimento neurológico e neurocomportamental menos maduros (WATT, 1986), a dificuldades neurocognitivas na idade escolar (LEITNER *et al.*, 2007, GEVA *et al.*, 2006; SHENKIN *et al.*, 2004; SOMMERFELT *et al.*, 2000) e reduzida capacidade cognitiva na idade adulta (VIGGEDAL *et al.*, 2004) quando comparado a sujeitos nascidos AIG. Entretanto, considerando que o cuidado parental pode operar de forma compensatória ou cumulativa sobre os riscos associados à adversidade fetal, as consequências do baixo peso ao nascimento podem, por exemplo, ser minimizadas por condições ambientais favoráveis, tornando sutis as diferenças cognitivas entre indivíduos FIG e AIG (NOEKER, 2005; O'KEEFFE *et al.*, 2003).

Por outro lado, sabe-se que estilo de comportamento materno e a qualidade do ambiente doméstico podem variar em função do temperamento e do peso da criança ao

nascimento. Autores de um estudo interessante envolvendo pares de gêmeos PIG e AIG propõem que a capacidade de resposta da criança ao ambiente, a qual varia em função do peso ao nascer, pode provocar uma reação diferencial dos pais e conseqüentemente afetar as habilidades de atenção de uma forma especial (RIESE, 1998). Bebês PIG são percebidos por seus pais como mais medrosos que aqueles que nasceram AIG (PESONEN *et al.*, 2006), assim como a interação e a troca de olhares entre mães e bebês PIG é menor que as observadas entre mães e bebês AIG (WATT, 1990). Amamentar os neonatos PIG parece ser mais difícil, eles são menos relaxados e respondem menos (MULLEN *et al.*, 1988). Essas características evidenciadas nos bebês PIG podem, portanto, ter influenciado negativamente a qualidade do cuidado materno, sobretudo para aquelas mães que já tinham uma percepção de ter recebido baixo cuidado materno, acentuando ainda mais as diferenças entre os grupos PIG e AIG.

Uma vez que não se avaliou o cuidado das mães diretamente para com seus bebês, neste estudo não foi possível verificar se a condição de baixo peso ao nascer (livre da prematuridade e de deficiências associadas) pode por si só resultar em variações no cuidado materno. O PBI é um instrumento confiável, estável e com pouca variação ao longo do tempo, principalmente no que se refere à escala de cuidado materno (WILHELM *et al.*, 2005). Contudo, não há como desconsiderar o efeito do nascimento de um bebê com baixo peso no exercício do cuidado materno, a partir do impacto nas expectativas imaginárias da mãe, das fantasias parentais associadas a essa condição e suas conseqüências no desenvolvimento infantil.

Por outro lado, estudos indicam que o estilo de cuidado materno tende a se perpetuar através de gerações (CHAPMAN e SCOTT, 2001; BENOIT e PARKER, 1994), apontando uma estabilidade transgeracional de vínculo entre as mulheres independente da depressão, do

temperamento e do *status* socioeconômico (MILLER *et al.*, 1997), os quais sugerem que as mães que relataram baixo cuidado recebido, são também as menos cuidadoras.

Nesse contexto, os resultados do presente trabalho levam a crer que as mães que relataram ter recebido baixo cuidado materno na infância, exibiram baixa qualidade de cuidado, o que contribuiu com a vulnerabilidade das crianças PIG, imposta pela condição de baixo peso ao nascer, resultando em menor atenção aos 18 meses de vida, quando comparadas aos demais grupos. Os menores escores no domínio de atenção neste grupo específico sugerem um efeito transgeracional do cuidado materno ofertado às mães das crianças em estudo. No entanto, não podemos excluir que exista alguma alteração biológica associada a ser explorada. A figura 4 ilustra o efeito transgeracional do cuidado materno sugerido neste estudo.

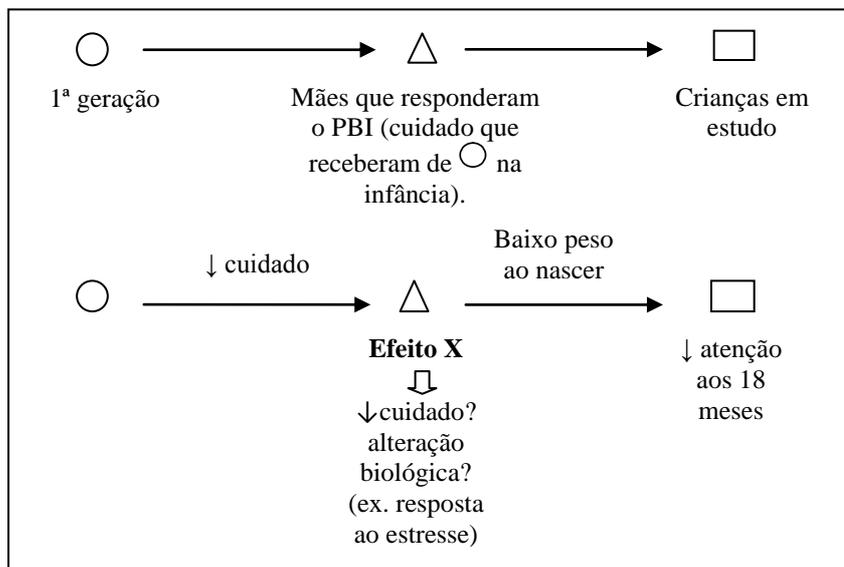


Figura 4 - Ilustração do efeito transgeracional do cuidado materno sugerido neste estudo. Na linha superior, o desenho experimental. Na linha inferior, o achado principal do estudo. O mecanismo pelo qual o efeito “X” afeta os escores de atenção de □ não é conhecido. Sugere-se que este mecanismo ocorra por a) alteração do cuidado materno de Δ ou b) alteração biológica (seja metabólica, neuroquímica, etc.) de Δ. ↓(Baixo ou diminuição).

O efeito das variações do cuidado materno nos processos de atenção tem sido documentado em trabalhos anteriores. Estudo com humanos mostrou que bebês que

receberam baixa qualidade de cuidado materno apresentaram mais medo e menos atenção que o grupo que recebeu alta qualidade de cuidado materno (HANE e FOX, 2006); enquanto experimentos a partir de modelos animais verificaram que filhotes criados artificialmente (isto é, na ausência da mãe) apresentaram quando adultos déficits nos estágios de transferência de atenção. Outro achado interessante desse mesmo estudo se refere à correlação significativa encontrada entre comportamento materno e atenção, na qual os animais que exibiram déficits nas tarefas de atenção, também mostraram frequência de lambidas reduzida para com seus filhotes (LOVIC e FLEMING, 2004).

Além disso, os resultados deste estudo reforçam achados anteriores que apontam déficits de atenção nas crianças nascidas PIG quando comparadas às AIG (HALPERN *et al.*, 2001; GOLDENBERG *et al.*, 1998). Neonatos PIG a termo têm resultados significativamente piores do que os neonatos AIG nas áreas neurocomportamentais de atenção, de habituação, motora, interação social e estado de regulação (FIGUERAS *et al.*, 2009).

Enquanto a atenção é um termo amplo, que consiste de várias formas distintas, incluindo atenção sustentada, atenção dividida e atenção seletiva (MUIR, 1996), a habilidade para responder a certos estímulos e filtrar ou desconsiderar outros é central a todos os tipos de atenção (LOVIC e FLEMING, 2004). Este achado que o grupo PIG/baixo cuidado materno demonstrou pior atenção do que os demais grupos é particularmente interessante, dado os resultados de outros estudos que apontam diferenças significativas nas habilidades cognitivas entre crianças nascidas PIG e AIG (LEITNER *et al.*, 2007, GEVA *et al.*, 2006; SHENKIN *et al.*, 2004). É provável que a presença precoce de déficits de atenção neste grupo específico afete o desenvolvimento cognitivo dessas crianças, visto que a atenção é essencial aos processos de aprendizagem (RUFF e ROTHBART, 1996) e que diferenças individuais precoces na atenção são importantes preditores desta habilidade posteriormente (RUFF *et al.*, 1990).

Além disso, atenção está se tornando um mediador psicológico dos mecanismos que representam associações entre parentalidade e problemas de comportamento. Estudo longitudinal verificou que a parentalidade foi capaz de predizer o controle de atenção, enquanto o controle de atenção foi capaz de predizer os problemas externalizantes. Menores níveis de sensibilidade maternal aos 54 meses e aos 6 anos indicam piores controles de atenção aos 6 e 9 anos retrospectivamente, bem como prejuízos na atenção aos 54 meses, 6 e 10 anos indicam problemas externalizantes aos 6, 9 e 11 anos retrospectivamente (BELSKY *et al.*, 2007b).

Este estudo, assim como em trabalhos prévios (PÀMIES *et al.*, 2012; RAO *et al.*, 2002), também verificou que bebês nascidos PIG têm tempo de amamentação exclusiva inferior aos bebês que nasceram AIG, apesar das evidências apontarem que o aleitamento materno é benéfico para o desenvolvimento desses recém-nascidos (MORLEY *et al.*, 2004; LUCAS *et al.*, 1997). A percepção que a introdução precoce de suplementos poderia favorecer um ganho de peso adequado mais rápido nos bebês PIG pode estar associada a esse menor tempo de amamentação exclusiva, assim como pode ser resultado de uma dificuldade na relação mãe-bebê PIG durante o ato de amamentar. Amamentar os neonatos PIG é mais difícil, não apenas porque eles são menos relaxados e respondem menos, mas também porque suas mães aparentam mais dificuldades em responder às demandas de fome e de saciedade que as mães de bebês AIG (MULLEN *et al.*, 1988).

O estudo também mostra que nascer PIG está associado à diminuição do aconchego (expressão de prazer e aconchego da criança ao ser abraçada por um cuidador, PUTMAN *et al.*, 2006), e vem ao encontro de resultados descritos em estudos prévios (PESONEN *et al.*, 2006, MULLEN *et al.*, 1988).

É interessante notar que as crianças que sofreram de desnutrição durante a vida fetal têm vulnerabilidade aumentada a distúrbios de adicção (FRANZEK *et al.*, 2008). Em modelos

animais, restrição do crescimento fetal está associada a alterações na expressão gênica relacionada à dopamina e ao conteúdo deste neurotransmissor em regiões cerebrais associadas ao processo de recompensa (área tegmentar ventral, núcleo accumbens e córtex pré-frontal) (VUCETIC *et al.*, 2010). Outros estudos do Núcleo de Estudos da Saúde da Criança e do Adolescente (NESCA) (SILVEIRA *et al.*, 2012; PORTELLA *et al.*, 2012; BARBIERI *et al.*, 2009) já têm mostrado que a RCIU está relacionada a preferências alimentares alteradas em diferentes idades, o qual poderia também ser vista como um resultado da alteração na sinalização de dopamina estriatal em indivíduos nascidos PIG. É interessante notar que um recente estudo desenvolvido na coorte MAVAN também mostra que a variação genética nos genes de receptores dopaminérgicos (tanto DRD1 e DRD2) foi capaz de prever variações nos comportamentos maternos em humanos observadas durante interações mãe-bebê (MILEVA-SEITZ *et al.*, 2012).

Convém registrar que este estudo apresenta algumas limitações. A variável preditora pós-natal selecionada, o PBI, um instrumento que avalia retrospectivamente lembranças que o indivíduo tem dos comportamentos parentais recebidos, é uma medida subjetiva, de tal modo que não está completamente livre das possíveis influências do estado de humor atual ou do viés de memória. Além disso, não se avaliou diretamente o cuidado das mães com seus bebês. As classificações de alto e baixo cuidados maternos foram definidas a partir dos resultados da percepção de cuidado que as mães das crianças em estudo tinham em relação a suas próprias mães, considerando a estabilidade transgeracional de vínculo entre as mulheres, citada anteriormente. Por fim, o tamanho amostral pequeno no grupo PIG/baixo cuidado materno deve ser visto com atenção e mais estudos são necessários para confirmar tais achados.

Este estudo apresenta alguns pontos fortes. Poucos estudos têm avaliado o comportamento de crianças que nasceram a termo, mas pequenas para a idade gestacional,

embora essas crianças pareçam mais suscetíveis à qualidade do ambiente pós-natal a que estão expostas.

A força do presente estudo, portanto, está no seu desenho, o qual incluiu somente neonatos, a termo, nascidos abaixo do percentil 10, específico para sexo e idade, no grupo FIG. A partir daí, um grupo mais homogêneo foi constituído, uma vez que a condição de FIG pode também estar associada à prematuridade, a muito baixo peso e a patologias congênitas, de tal modo que uma das maiores razões para os achados controversos em relação aos resultados neurológicos de sujeitos nascidos FIG se deve a heterogeneidade de características adotadas nos estudos em torno da classificação e definição desse grupo (GOLDENBERG *et al.*, 1998). Além disso, o MAVAN é uma plataforma interessante já que avalia todas as crianças prospectivamente na mesma idade (no caso, precisamente aos 18 meses) e é uma coorte ainda em andamento, cuja avaliação futura em desfechos relacionados à atenção (avaliações diretas e formais da atenção em diferentes idades) assim como desempenho escolar, está sendo realizada.

Muito se tem estudado sobre os efeitos da prematuridade no desenvolvimento cognitivo, com destaque para as habilidades de atenção (VAN DE WEIJER-BERGSMA *et al.*, 2008; SIGMAN *et al.*, 1997; SIGMAN *et al.*, 1986), enquanto os efeitos do baixo peso ao nascimento em crianças nascidas a termo no desenvolvimento cognitivo ainda não parecem claros. Alguns estudos nesta área têm encontrado diferenças significativas nas habilidades cognitivas nas crianças nascidas FIG comparadas as que nasceram AIG (LEITNER *et al.*, 2007, GEVA *et al.*, 2006; SHENKIN *et al.*, 2004;), enquanto outros não têm encontrado diferenças entre esses dois grupos (THEODORE *et al.*, 2009).

O efeito na atenção aos 18 meses de vida como resultado da interação entre ter nascido FIG e percepção materna de baixo cuidado parental é outro ponto forte do presente estudo. De modo geral, na literatura científica há uma série de estudos analisando o efeito

isolado dessas variáveis, sem estudar suas possíveis interações. O efeito transgeracional do baixo cuidado materno percebido pelas mães das crianças PIG estudadas é um resultado intrigante, o qual desperta novos questionamentos e conseqüentemente conduz a novas investigações e futuras pesquisas.

9 CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou que o crescimento fetal interage com o baixo cuidado materno e confere vulnerabilidade a problemas de atenção que aparecem aos 18 meses de idade.

Por outro lado, destaca-se deste estudo o efeito moderador do cuidado materno de qualidade sobre os riscos da condição fetal adversa aqui considerada o baixo peso ao nascer. Como a prevalência de RCIU permanece consideravelmente estável ao longo dos anos, variando em torno de 10% da população (BOGUSZEWSKI *et al.*, 2011), este estudo pode ser de importância em termos de apoio à saúde da criança, mas principalmente em termos de medidas preventivas, a partir do acompanhamento precoce do modo como as interações mãe-bebê PIG estão sendo estabelecidas.

REFERÊNCIAS

1. Armario, A. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: what can it tell us about stressors? *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2006;5(5):485-501.
2. Barbieri MA, Portella AK, Silveira PP, Bettiol H, Agranonik M, Silva AA, et al. Severe intrauterine growth restriction is associated with higher spontaneous carbohydrate intake in young women. *Pediatr Res*. 2009;65(2):215-20.
3. Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002;31(6):1235-9.
4. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;9(2):577-80.
5. Batalle D, Eixarch E, Figueras F, Muñoz-Moreno E, Bargallo N, Illa M, et al. Altered small-world topology of structural brain networks in infants with intrauterine growth restriction and its association with later neurodevelopmental outcome. *Neuroimage*. 2012;60(2):1352-66.
6. Batstra L, Hadders-Algra M, 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.
7. Belsky J, Haan M. Annual Research Review: Parenting and children's brain development: the end of the beginning. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011;52(4):409-28.
8. Belsky J, Bakermans-Kranenburg MJ, van IJzendoorn MH. For Better and For Worse Differential Susceptibility to Environmental Influences. *Curr Dir Psychol Sci*. 2007a;16(6): 300-04.
9. Belsky J, Pasco Fearon RM, Bell B. Parenting, attention and externalizing problems: testing mediation longitudinally, repeatedly and reciprocally. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007b;48(12):1233-42.
10. Benoit D, Parker KC. Stability and transmission of attachment across three generations. *Child Dev*. 1994;65(5):1444-56.

11. Bertino E, Milani S, Fabris C, De Curtis M. Neonatal anthropometric charts: what they are, what they are not. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(1):F7-F10.
12. Blair MM, Glynn LM, Sandman CA, Davis EP. Prenatal maternal anxiety and early childhood temperament. *Stress.* 2011;14(6):644-51.
13. Boguszewski MC, Mericq V, Bergada I, Damiani D, Belgorosky A, Gunczler P, et al. Latin American consensus: children born small for gestational age. *BMC Pediatr.* 2011;11:66.
14. Bredy TW, Lee AW, Meaney MJ, Brown RE. Effect of neonatal handling and paternal care on offspring cognitive development in the monogamous California mouse (*Peromyscus californicus*). *Horm Behav.* 2004;46(1):30-8.
15. Bredy TW, Grant RJ, Champagne DL, Meaney MJ. Maternal care influences neuronal survival in the hippocampus of the rat. *Eur J Neurosci.* 2003;18(10):2903-9.
16. Briggs-Gowan MJ, Carter AS, Bosson-Heenan J, Guyer AE, Horwitz SM. Are infant-toddler social-emotional and behavioral problems transient? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(7):849-58.
17. Burstyn I, Kuhle S, Allen AC, Veugelers P. The Role of Maternal Smoking in Effect of Fetal Growth Restriction on Poor Scholastic Achievement in Elementary School. *Int J Environ Res Public Health.* 2012;9(2):408-20.
18. Buss C, Lord C, Wadiwalla M, Hellhammer DH, Lupien SJ, Meaney MJ, et al. Maternal care modulates the relationship between prenatal risk and hippocampal volume in women but not in men. *J Neurosci.* 2007;27(10):2592-5.
19. Caldji C, Tannenbaum B, Sharma S, Francis D, Plotsky PM, Meaney MJ. Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(9):5335-40.
20. Carter AS, Briggs-Gowan MJ, Jones SM, Little TD. The Infant-Toddler Social and Emotional Assessment (ITSEA): factor structure, reliability, and validity. *J Abnorm Child Psychol.* 2003;31(5):495-514.
21. Carter AS, Little C, Briggs-Gowan MJ, Kogan N. The infant-toddler social and emotional assessment (ITSEA): comparing parent ratings to laboratory observations of

- task mastery, emotion regulation, coping behaviors, and attachment status. *Infant Ment Health J.* 1999;20(4):375-92.
22. Champagne FA. Maternal imprints and the origins of variation. *Horm Behav.* 2011;60(1):4-11.
 23. Champagne FA; Meaney MJ. Transgenerational effects of social environment on variations in maternal care and behavioral response to novelty. *Behav Neurosci.* 2007;121(6):1353-63.
 24. Champagne FA, Francis DD, Mar A, Meaney MJ. Variations in maternal care in the rat as a mediating influence for the effects of environment on development. *Physiol Behav.* 2003;79(3):359-71.
 25. Champagne F, Diorio J, Sharma S, Meaney MJ. Naturally occurring variations in maternal behavior in the rat are associated with differences in estrogen-inducible central oxytocin receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(22):12736-41.
 26. Chapman D, Scott K. The impact of maternal intergenerational risk factors on adverse developmental outcomes. *Developmental Review.* 2001;21:305-25.
 27. Chase HP, Welch NN, Dabiere CS, Vasan NS, Butterfield LJ. Alterations in human brain biochemistry following intrauterine growth retardation. *Pediatrics.* 1972;50(3):403-11.
 28. 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.
 29. De Bie HM, Oostrom KJ, Boersma M, Veltman DJ, Barkhof F, Delemarre-van de Waal HA, et al. Global and Regional Differences in Brain Anatomy of Young Children Born Small for Gestational Age. *PLoS One.* 2011;6(9):e24116.
 30. De Bie HM, Oostrom KJ, Delemarre-van de Waal HA. Brain development, intelligence and cognitive outcome in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(1):6-14.

31. De Pauw SSW, Mervielde I. Temperament, personality and developmental psychopathology: a review based on the conceptual dimensions underlying childhood traits. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2010;41(3):313-29.
32. Derryberry D, Rothbart MK. Early temperament and emotional development. In Kalverboer AF, Gramsbergen A. *Handbook of brain and behavior human development.* Great Britain: Kluwer Academic Publishers; 2001. p.967-88. [acesso em 19 de set 2012]. Disponível em: <http://www.bowdoin.edu/~sputnam/rothbart-temperament-questionnaires/pdf/early-temp-emotional-devel-2001.pdf>
33. De Rooij SR, Wouters H, Yonker JE, Painter RC, Roseboom TJ. Prenatal undernutrition and cognitive function in late adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(39):16881-6.
34. 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.
35. De Vries A, Holmes MC, Heijnis A, Seier JV, Heerden J, Louw J, et al. Prenatal dexamethasone exposure induces changes in nonhuman primate offspring cardiometabolic and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *J Clin Invest.* 2007;117(4):1058-67.
36. Emack J, Kostaki A, Walker CD, Matthews SG. Chronic maternal stress affects growth, behaviour and hypothalamo-pituitary-adrenal function in juvenile offspring. *Horm Behav.* 2008;54(4):514-20.
37. Engert V, Efanov SI, Dedovic K, Dagher A, Pruessner JC. Increased cortisol awakening response and afternoon/evening cortisol output in healthy young adults with low early life parental care. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;214(1):261-8.
38. Engert V, Efanov SI, Dedovic K, Duchesne A, Dagher A, Pruessner JC. Perceived early-life maternal care and the cortisol response to repeated psychosocial stress. *J Psychiatry Neurosci.* 2010;35(6):370-7.
39. Eisenberg N. Temperamental effortful control (self-regulation). In: Tremblay RE, Boivin M, Peters RDeV. *Encyclopedia on Early Childhood Development* [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development and Strategic Knowledge Cluster on Early Child Development; 2012:1-6. [acesso em 23 de jul 2012]. Disponível em: <http://www.child-encyclopedia.com/documents/EisenbergANGxp2-Temperament.pdf>

40. Eisenberg N, Smith CL, Spinrad TL. Effortful control: relations with emotion regulation, adjustment, and socialization in childhood. In Vohs KD, Baumeister RF. *Handbook of self-regulation: research, theory, and applications*. 2nd ed. New York: Guilford Press; 2011:263-83. [acesso em 26 jul 2012]. Disponível em <http://books.google.com.br/books?id=paTiZVSZ71cC&pg>.
41. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Jaddoe VW, Osmond C, Barker DJ. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. *Diabetologia*. 2002;45(3):342-8.
42. Ehrenstein V, Rothman KJ, Pedersen L, Hatch EE, Sørensen HT. Pregnancy-associated hypertensive disorders and adult cognitive function among Danish conscripts. *Am J Epidemiol*. 2009;170(8):1025-31.
43. Feldman R, Zagoory-Sharon O, Weisman O, Schneiderman I, Gordon I, Maoz R, et al. Sensitive parenting is associated with plasma oxytocin and polymorphisms in the OXTR and CD38 genes. *Biol Psychiatry*. 2012;72(3):175-81.
44. Feldman R, Gordon I, Schneiderman I, Weisman O, Zagoory-Sharon O. Natural variations in maternal and paternal care are associated with systematic changes in oxytocin following parent-infant contact. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(8):1133-41.
45. Feldman R, Weller A, Zagoory-Sharon O, Levine A. Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding. *Psychol Sci*. 2007;18(11):965-70.
46. Figueras F, Oros D, Cruz-Martinez R, Padilla N, Hernandez-Andrade E, Botet, et al. Neurobehavior in Term, Small-for-Gestational Age Infants With Normal Placental Function. *Pediatrics*. 2009;124(5):e934-41.
47. Franzek EJ, Sprangers N, Janssens AC, Van Duijn CM, Van De Wetering BJ. Prenatal exposure to the 1944-45 Dutch 'hunger winter' and addiction later in life. *Addiction*. 2008;103(3):433-8.
48. Galbally M, Lewis AJ, IJzendoorn M, Permezel M. The role of oxytocin in mother-infant relations: a systematic review of human studies. *Harv Rev Psychiatry*. 2011;19(1):1-14.

49. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):614S-620S.
50. Geva R, Eshel R, Leitner Y, Valevski AF, Harel S. Neuropsychological outcome of children with intrauterine growth restriction: a 9-year prospective study. *Pediatrics.* 2006;118(1):91-100.
51. Glaser D. Child abuse and neglect and the brain--a review. *J Child Psychol Psychiatry.* 2000;41(1):97-116.
52. Goldenberg RL, Hoffman HJ, Cliver SP. Neurodevelopmental outcome of small-for-gestational-age infants. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52 Suppl 1:S54-8.
53. Goldsmith HH. Studying temperament via construction of the Toddler Behavior Questionnaire. *Child Dev.* 1996;67(1):218-35.
54. Gonzalez A, Jenkins JM, Steiner M, Fleming AS. Maternal early life experiences and parenting: the mediating role of cortisol and executive function. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51(7):673-82.
55. Gorman KS, Lourie AE, Choudhury N. Differential patterns of development: the interaction of birth weight, temperament, and maternal behavior. *J Dev Behav Pediatr.* 2001;22(6):366-75.
56. Halpern LF, Coll CTG, Meyer EC, Bendersky K. The contributions of temperament and maternal responsiveness to the mental development of small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age infants. *Applied Developmental Psychology.* 2001;22: 199-224.
57. Halpern LF, Coll CTG. Temperament of small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age infants across the first year of life. *Merrill-Palmer Q.* 2000;46(4):738 - 75.
58. Hane AA, Fox NA. Ordinary Variations in Maternal Caregiving Influence Human Infants' Stress Reactivity. *Psychol Sci.* 2006;17(6):550-6.
59. Harris A, Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Horm Behav.* 2011;59(3):279-89.

60. Harvey D, Prince J, Bunton J, Parkinson C, Campbell S. Abilities of children who were small-for-gestational-age babies. *Pediatr.* 1982;69, 296-300.
61. Heinonen K, Räikkönen K, Pesonen AK, Andersson S, Kajantie E, Eriksson JG, et al. Behavioural symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder in preterm and term children born small and appropriate for gestational age: a longitudinal study. *BMC Pediatr.* 2010;91(10):1-8.
62. Hensch TK. Critical period regulation. *Annu Rev Neurosci.* 2004;27:549-79.
63. Hollo O, Rautava P, Korhonen T, Helenius H, Kero P, Sillanpää M. Academic achievement of small-for-gestational-age children at age 10 years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(2):179-87.
64. 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.
65. 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.
66. Kagan J. Temperament. In: Tremblay RE, Boivin M, Peters RDeV. *Encyclopedia on Early Childhood Development* [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development and Strategic Knowledge Cluster on Early Child Development; 2012:1-4. [acessado em 23 jul 2012]. Disponível em: <http://www.child-encyclopedia.com/documents/KaganANGxp2.pdf>
67. Kajantie E, Räikkönen K. Early life predictors of the physiological stress response later in life. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;35(1):23-32.
68. Kaplan LA, Evans L, Monk C. Effects of mothers' prenatal psychiatric status and postnatal caregiving on infant biobehavioral regulation: can prenatal programming be modified? *Early Hum Dev.* 2008;84(4):249-56.
69. Kieras JE, Tobin RM, Graziano WG, Rothbart MK. You can't always get what you want: Effortful control and children's responses to undesirable gifts. *Psychol Sci.* 2005;16(5):391-6.

70. Klein VC, Putnam SP, Linhares MBM. Assessment of temperament in children: translation of instruments to portuguese (Brazil) language. *R Interam Psicol.* 2009;4(3):552-57.
71. Klein VM, Crone MR, Wiefferink CH, Reijneveld SA. Identification and management of psychosocial problems among toddlers by preventive child health care professionals. *Eur J Public Health.* 2010;20(3):332-8.
72. Kochanska G, Murray KT, Harlan ET. Effortful control in early childhood: Continuity and change, antecedents, and implications for social development. *Dev Psychol.* 2000;36(2):220-32.
73. Kramer MS, Lydon J, Séguin L, Goulet L, Kahn SR, McNamara H, et al. Stress pathways to spontaneous preterm birth: the role of stressors, psychological distress, and stress hormones. *Am J Epidemiol.* 2009;169(11):1319-26.
74. Kramer MS, Goulet L, Lydon J, Séguin L, McNamara H, Dassa C, et al. Socio-economic disparities in preterm birth: causal pathways and mechanisms. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001a;15 Suppl 2:104-23.
75. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weightfor gestational age. *Pediatrics.* 2001b;108(2):E35.
76. Labonte B, Yerko V, Gross J, Mechawar N, Meaney MJ, Szyf M et al. Differential glucocorticoid receptor exon 1(B), 1(C), and 1(H) expression and methylation in suicide completers with a history of childhood abuse. *Biol Psychiatry.* 2012;72(1):41-8.
77. Landgraf JM, Abetz L, Ware JE. *Child Health Questionnaire (CHR): a user's manual.* Boston: The Health Institue, New England Medical Center, 1996.
78. Larroque B, Bertrais S, Czernichow P, Léger J. School difficulties in 20-year-olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study. *Pediatrics.* 2001;108(1):111-5.
79. Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R, Eshel R, Toledano-Alhadeif H, Rotstein M, et al. Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study. *J Child Neurol.* 2007;22(5):580-7.

80. Liu D, Diorio J, Day JC, Francis DD, Meaney MJ. 2000. Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nat Neurosci*. 2000;3(8):799-806.
81. Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A, et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*. 1997;277(12):1659-62.
82. Lonstein JS, Fleming AS. Parental behaviors in rats and mice. *Curr Protoc Neurosci*. 2002;Chapter 8:Unit 8.15.
83. Lovic V, Fleming AS. Artificially-reared female rats show reduced prepulse inhibition and deficits in the attentional set shifting task—reversal of effects with maternal-like licking stimulation. *Behav Brain Res*. 2004;148(1-2):209-19.
84. Luby JL, Barch DM, Belden A, Caffrey MS, Tillman R, Babb C, et al. Maternal support in early childhood predicts larger hippocampal volumes at school age. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(8):2854-9.
85. Lucas A, Fewtrell MS, Davies PS, Bishop NJ, Clough H, Cole TJ. Breastfeeding and catch-up growth in infants born small for gestational age. *Acta Paediatr*. 1997;86(6):564-9.
86. Lucas A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp*. 1991;156:38-50.
87. Lundgren EM, Tuveno T. Effects of being born small for gestational age on long-term intellectual performance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(3):477-88.
88. Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without catch-up growth. *Pediatr Res*. 2001;50(1):91-6.
89. Many A, Fattal A, Leitner Y, Kupfermanc MJ, Harel S, Jaffa A. Neurodevelopmental and cognitive assessment of children born growth restricted to mothers with and without preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(1):25-9.
90. Markham JA, Greenough WT. Experience-driven brain plasticity: beyond the synapse. *Neuron Glia Biol*. 2004;1(4):351-63.

91. Martinussen M, Flanders DW, Fischl B, Busa E, Løhaugen GC, Skranes J, et al. Segmental brain volumes and cognitive and perceptual correlates in 15-year-old adolescents with low birth weight. *J Pediatr*. 2009;155(6):848-853.e1
92. Mary Rothbart's Temperament Questionnaires [homepage na internet]. The Instruments: The Early Childhood Behavior Questionnaire (ECBQ) [acesso em 25 set 2012]. Disponível em: <http://www.bowdoin.edu/~sputnam/rothbart-temperament-questionnaires/instrument-descriptions/early-childhood-behavior.html>
93. McEwen BS. Early life influences on life-long patterns of behavior and health. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2003;9(3):149-54.
94. McEwen BS. Stress and the aging hippocampus. *Front Neuroendocrinol*. 1999;20(1):49-70.
95. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*. 2009;12(3):342-8.
96. Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:1161-92.
97. Mileva-Seitz V, Fleming AS, Meaney MJ, Mastroianni A, Sinnwell JP, Steiner M, et al. Dopamine receptors D1 and D2 are related to observed maternal behavior. *Genes Brain Behav*. 2012;11(6):684-94.
98. Miller L, Kramer R, Warner V, Wickramaratne P, Weissman M. Intergenerational transmission of parental bonding among women. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(8):1134-9.
99. Morley R, Fewtrell MS, Abbott RA, Stephenson T, MacFadyen U, Lucas A. Neurodevelopment in children born small for gestational age: a randomized trial of nutrient-enriched versus standard formula and comparison with a reference breastfed group. *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 1):515-21.
100. Muir JL. Attention and stimulus processing in the rat. *Cogn Brain Res*. 1996;3:215-25.
101. Mullen MK, Coll CG, Vohr BR, Muriel AC, Oh W. Mother-infant feeding interaction in full-term small-for-gestational-age infants. *J Pediatr*. 1988;112(1):143-8.

102. Nagasawa M, Okabe S, Mogi K, Kikusui T. Oxytocin and mutual communication in mother-infant bonding. *Front Hum Neurosci*. 2012;6:31.
103. Narita K, Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Uehara T, Kosaka H, et al. Relationship of parental bonding styles with gray matter volume of dorsolateral prefrontal cortex in young adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(4):624-31.
104. Noeker M. Neurocognitive development in children experiencing intrauterine growth retardation and born small for gestational age: pathological, constitutional and therapeutic pathways. *Horm Res*. 2005;64 Suppl 3:83-8.
105. O’Keeffe MJ, O’Callaghan M, Williams GM, Najman JM, Bor W. Learning, cognitive, and attentional problems in adolescents born small for gestational age. *Pediatrics*. 2003;112(2):301-7.
106. Osterholm EA, Hostinar CE, Gunnar MR. Alterations in stress responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in small for gestational age. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(10):1719-25.
107. 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.
108. Pàmies MB, Martínez GR, Villagrasa MPS, Grijalba MO, Andrés LC, Sauras MLA, et al. Perinatal aspects, growth and feeding of infants born small for gestational age. *An Pediatr (Barc)*. 2012 [Epub ahead of print].
109. Pardon MC, Rattray I. What do we know about the long-term consequences of stress on ageing and the progression of age-related neurodegenerative disorders? *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(6):1103-20.
110. Parker G, Tupling H, Brown LB. A parental bonding instrument. *Br J Med Psychol*. 1979;52: 1-10.
111. Pérusse D, Neale MC, Heath AC, Eaves LJ. Human parental behavior: evidence for genetic influence and potential implication for gene-culture transmission. *Behav Genet*. 1994;24(4):327-35.

112. Pesonen AK, Räikkönen K, Strandberg TE, Järvenpää AL. Do gestational age and weight for gestational age predict concordance in parental perceptions of infant temperament? *J Pediatr Psychol*. 2006;31(3):331-6.
113. Pluess M, Belsky J. Differential susceptibility to parenting and quality child care. *Dev Psychol*. 2010;46(2):379-90.
114. Portella AK, Kajantie E, Hovi P, Desai M, Ross MG, Goldani MZ, et al. Effects of in utero conditions on adult feeding preferences. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* 2012;3(3):140-52.
115. Posner MI, Rothbart MK. Attention, self-regulation and consciousness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1998;353(1377):1915-27.
116. Putnam SP, Gartsteins MA, Rothbart MK. Measurement of fine-grained aspects of toddler temperament: The Early Childhood Behavior Questionnaire. *Infant Behav Dev*. 2006;29(3):386-401.
117. Rao MR, Hediger ML, Levine RJ, Naficy AB, Vik T. Effect of breastfeeding on cognitive development of infants born small for gestational age. *Acta Paediatr*. 2002;91(3):267-74.
118. Ranade SC, Rose A, Rao M, Gallego J, Gressens P, Mania S. Different types of nutritional deficiencies affect different domains of spatial memory function checked in a radial arm maze. *Neuroscience*. 2008;152(4):859-66.
119. Rice D, Barone S Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*. 2000;108 Suppl 3:511-33.
120. 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.
121. Riese ML. Predicting infant temperament from neonatal reactivity for AGA/SGA twin pairs. *Twin Res*. 1998;1(2):65-70.
122. Rizzi S, Bianchi P, Guidi S, Ciani E, Bartesaghi R. Impact of environmental enrichment on neurogenesis in the dentate gyrus during the early postnatal period. *Brain Res*. 2011; 1415(30):23-33.

123. Rothbart MK. Temperament – Synthesis. In: Tremblay RE, Boivin M, Peters RDeV. Encyclopedia on Early Childhood Development [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development and Strategic Knowledge Cluster on Early Child Development; 2012a:i-iii.[acesso em 23 jul 2012]. Disponível em: <http://www.child-encyclopedia.com/pages/PDF/synthesis-temperament.pdf>
124. Rothbart MK. Early temperament and psychosocial development. In: Tremblay RE, Boivin M, Peters RDeV. Encyclopedia on Early Childhood Development [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development and Strategic Knowledge Cluster on Early Child Development; 2012b:1-6.[acessado em 23 jul 2012]. Disponível em: <http://www.child-encyclopedia.com/documents/RothbartANGxp2.pdf>
125. Rothbart MK, Sheese BE, Rueda MR, Posner MI. Developing Mechanisms of Self-Regulation in Early Life. *Emot Rev.* 2011;3(2):207-213.
126. Rothbart, MK, Ahadi, SA, Evans, D E. Temperament and personality: origins and outcomes. *J Pers Soc Psychol.* 2000;78(1):122-35.
127. Rothbart MK, Ahadi SA. Temperament and the development of personality. *J Abnorm Psychol.* 1994;103(1):55-66.
128. Ruff HA, Rothbart MK. Attention in early development: themes and variations. New York: Oxford University Press, 1996.p.3-11.[acesso em 10 set 2012] Disponível em <http://books.google.com.br/books?id=8tj2NV3WqE0C&printsec=frontcover&dq>
129. Ruff HA, Lawson KR, Parrinello R, Weissberg R. Long-term stability of individual differences in sustained attention in the early years. *Child Dev.* 1990;61(1):60-75.
130. Schäffer L, Müller-Vizentini D, Burkhardt T, Rauh M, Ehlert U, Beinder E. Blunted stress response in small for gestational age neonates. *Pediatr Res.* 2009;65(2):231-5.
131. Schlotz W, Jones A, Phillips DI, Gale CR, Robinson SM, Godfrey KM. Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyperactivity and peer problems in offspring. *J Child Psychol Psychiatry.* 2010;51(5):594-602.
132. Schlotz W, Phillips DIW. Fetal origins of mental health: evidence and mechanisms. *Brain Behav Immun.* 2009;23(7):905-16.

133. Schlotz W, Jones A, Phillips NMM, Godfrey KM, Phillips DIW. Size at birth and motor activity during stress in children aged 7 to 9 years. *Pediatrics*. 2007;120(5):e1237-44.
134. Shenkin SD, Starr JM, Deary IJ. Birth weight and cognitive ability in childhood: a systematic review. *Psychol Bull*. 2004;130(6):989-1013.
135. Sigman M, Cohen SE, Beckwith L. Why does infant attention predict adolescent intelligence? *Infant Behav Dev*. 1997;20(2):133-40.
136. Sigman M, Cohen SE, Beckwith L, Parmelee AH. Infant attention in relation to intellectual abilities in childhood. *Dev Psychol*. 1986;22(6):788-92.
137. Silveira PP, Agranonik M, Faras H, Portella AK, Meaney MJ, Levitan RD. Preliminary evidence for an impulsivity-based thrifty eating phenotype. *Pediatr Res*. 2012;71(3):293-8.
138. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(6):494-504.
139. Sommerfelt K, Andersson HW, Sonnander K, Ahlsten G, Ellertsen B, Markestad T, et al. Cognitive development of term small for gestational age children at five years of age. *Arch Dis Child*. 2000;83(1):25-30.
140. Spinrad TL, Eisenberg N, Silva KM, Eggum ND, Reiser M, Edwards A, et al. Longitudinal relations among maternal behaviors, effortful control and Young children's committed compliance. *Dev Psychol*. 2012;48(2):552-66.
141. Spinrad TL, Eisenberg N, Gaertner B, Popp T, Smith CL, Kupfer A, et al. Relations of maternal socialization and toddlers' effortful control to children's adjustment and social competence. *Dev Psychol*. 2007;43(5):1170-86.
142. Strathearn L. Maternal neglect: oxytocin, dopamine and the neurobiology of attachment. *J Neuroendocrinol*. 2011;23(11):1054-65.
143. Sullivan R, Perry R, Sloan A, Kleinhaus K, Burtchen N. Infant bonding and attachment to the caregiver: insights from basic and clinical science. *Clin Perinatol*. 2011;38(4):643-55.

144. Szathmári M, Vásárhelyi B, Szabó M, Szabó 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.
145. Temple RC, Hardiman M, Pellegrini M, Horrocks L, Martinez-Cengotitabengoa MT. Cognitive function in 6- to 12-year-old offspring of women with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2011;28(7):845-8.
146. Theodore RF, Thompson JM, Waldie KE, Becroft DM, Robinson E, Wild CJ, et al. Determinants of cognitive ability at 7 years: a longitudinal case-control study of children born small-for-gestational age at term. *Eur J Pediatr.* 2009;168(10):1217-24.
147. Treyvaud K, Anderson VA, Lee KJ, Woodward LJ, Newnham C, Inder TE, et al. Parental mental health and early social-emotional development of children born very preterm. *J Pediatr Psychol.* 2010;35(7):768-77.
148. Uriarte N, Breigeiron MK, Benetti F, Rosa XF, Lucion AB. Effects of maternal care on the development, emotionality, and reproductive functions in male and female rats. *Dev Psychobiol.* 2007;49(5):451-62.
149. Van de Weijer-Bergsma E, Wijnroks L, Jongmans MJ. Attention development in infants and preschool children born preterm: a review. *Infant Behav Dev.* 2008;31(3):333-51.
150. Viggedal G, Lundalv E, Carlsson G, Kjellmer I. Neuropsychological follow-up into young adulthood of term infants born small for gestational age. *Med Sci Monit.* 2004;10(1):CR8-16.
151. Vucetic Z, Totoki K, Schoch H, Whitaker KW, Hill-Smith T, Lucki I, et al. Early life protein restriction alters dopamine circuitry. *Neuroscience.* 2010;168(2):359-70.
152. Walker CD, Xu Z, Rochford J, Johnston CC. Naturally occurring variations in maternal care modulate the effects of repeated neonatal pain on behavioral sensitivity to thermal pain in the adult offspring. *Pain.* 2008;140(1):167-76.
153. Watt J. Interaction, intervention, and development in small-for-gestational-age infants. *Infant Behav Dev.* 1990;13: 273-86.
154. Watt J. Interaction and development in the first year. II. The effects of intrauterine growth retardation. *Early Hum Dev.* 1986;13(2):211-23.

155. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci.* 2004;7(8):847-54.
156. Wilhelm K, Niven H, Parker G, Hadzi-Pavlovic D. The stability of the Parental Bonding Instrument over a 20-year period. *Psychol Med.* 2005;35(3):387-93.
157. Young LJ, Wang Z. The neurobiology of pair bonding. *Nat Neurosci.* 2004;7(10):1048-54.