

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

**MECANISMOS ENVOLVIDOS NA PROGRAMAÇÃO  
FETAL DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR PELA  
RESTRICÇÃO DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO  
EM ROEDORES E HUMANOS**

TESE DE DOUTORADO

ROBERTA DALLE MOLLE

Porto Alegre, Brasil

2014

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

**MECANISMOS ENVOLVIDOS NA PROGRAMAÇÃO  
FETAL DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR PELA  
RESTRICÇÃO DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO  
EM ROEDORES E HUMANOS**

ROBERTA DALLE MOLLE

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

**Orientadora: Prof. Dra. Patrícia Pelufo Silveira**

Porto Alegre, Brasil

2014

### CIP - Catalogação na Publicação

Dalle Molle, Roberta

Mecanismos envolvidos na programação fetal do comportamento alimentar pela restrição de crescimento intrauterino em roedores e humanos / Roberta Dalle Molle. -- 2014.

112 f.

Orientadora: Patrícia P. Silveira.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. restrição de crescimento intrauterino. 2. comportamento alimentar. 3. recompensa. 4. dopamina. I. Silveira, Patrícia P., orient. II. Título.

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

ESTA TESE FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

19 / 05 / 2014

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Profa. Dra. Aline de Souza Pagnussat  
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Profa. Dra. Estela Beatriz Behling  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Elza Daniel de Mello  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, Nelci e Roberto e ao meu irmão, Luis Felipe;*

*por serem meu porto seguro.*

*Vocês foram essenciais para eu alcançar mais esse objetivo.*

*Amo muito vocês!*

## AGRADECIMENTOS

À Prof. Dra. Patrícia Pelufo Silveira por ser uma orientadora tão dedicada, sempre disposta a ajudar com muita inteligência e paciência. Meu mais sincero agradecimento por todos os ensinamentos, pelo empenho no projeto e pela parceria. Obrigada por fazer parte deste sonho e me ajudar a torná-lo realidade.

A todos os componentes do Grupo DOHaD, em especial à colega Daniela Pereira Laureano por estar sempre disponível a ajudar de maneira incansável, e às colegas Tania Diniz Machado e Roberta Sena pelo ombro amigo e apoio constante.

À equipe da Unidade de Experimentação Animal (UEA/HCPA), do Laboratório de Neurobiologia do Estresse do Departamento de Bioquímica da UFRGS e do Instituto do Cérebro (InsCer) da PUCRS pelo apoio nos experimentos/coletas realizados.

À Prof. Dra. Gisele Gus Manfro, Giovanni A. Salum e Rudineia Toazza pelas importantes contribuições para a construção de parte deste trabalho.

Aos professores Dr. Augusto Buchweitz, Dr. Alexandre Franco e Dr. Luciano Minuzzi por terem me apresentado ao “mundo” da ressonância magnética funcional. Em especial ao Prof. Dr. Luciano Minuzzi pela paciência e incansáveis horas debruçadas sobre os dados da ressonância magnética funcional.

À minha família e amigos por entenderem minha ausência e, principalmente, por estarem sempre ao meu lado nos momentos mais difíceis dessa jornada.

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

A CAPES, CNPq e FIPE pelo apoio financeiro.

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

## RESUMO

**Introdução:** Alterações no ambiente fetal conferem um risco aumentado para doenças crônicas como obesidade, doença cardiovascular, hipertensão arterial e diabetes tipo 2. As evidências sugerem que a restrição de crescimento intrauterino (RCIU) pode programar de forma persistente as preferências alimentares, e acredita-se que esse tipo de alteração comportamental, pode explicar, pelo menos em parte, o aumento do risco para essas doenças em indivíduos que sofreram RCIU. Portanto, torna-se importante entender os fatores associados e mecanismos envolvidos nesse comportamento. O objetivo deste trabalho foi investigar o efeito da RCIU no comportamento alimentar em animais e humanos, assim como os possíveis mecanismos envolvidos na sua programação. **Métodos:** Ratas Sprague Dawley prenhes foram randomizadas para o grupo controle (Adlib), que recebeu dieta padrão *ad libitum* ou grupo restrição 50% (FR), que recebeu 50% do consumo habitual de genitoras alimentadas *ad libitum*. As dietas foram oferecidas a partir do dia 10 de gestação até o dia 21 de lactação. Em até 24h após o nascimento, foi realizada a adoção cruzada formando os grupos: Adlib\_Adlib, FR\_Adlib, FR\_FR, Adlib\_FR. O consumo de ração padrão foi comparado entre todos os grupos. A preferência alimentar, a preferência condicionada por lugar induzida por alimento palatável, assim como a fosforilação da enzima tirosina hidroxilase e os níveis de receptores D2 no núcleo acumbens foram comparados entre os grupos de interesse (Adlib\_Adlib e FR\_Adlib). Nos humanos, 75 jovens, classificados quanto à RCIU, participaram de avaliação antropométrica, bioquímica e de comportamento alimentar (teste de escolha alimentar, no qual todos recebiam um valor monetário para compra de um lanche, e *Dutch Eating Behaviour Questionnaire*, DEBQ). Dados de neuroimagem funcional em repouso entre regiões relacionadas à recompensa de 28 indivíduos foram processados e analisados, de um total de 43 exames realizados. **Resultados:** No estudo experimental, viu-se que o consumo de ração padrão não foi diferente entre os grupos. Ratos restritos apresentaram preferência pela dieta palatável, mas menor condicionamento de preferência ao lugar associado ao alimento palatável. A fosforilação da tirosina hidroxilase no núcleo acumbens foi maior nestes animais no estado basal, mas após exposição ao doce essa diferença entre os grupos permaneceu apenas nos machos. A RCIU também se associou a menores níveis de receptores D2 no núcleo acumbens. No estudo clínico, encontrou-se que a menor razão de crescimento fetal (indicativo de maior RCIU) e alto índice de massa corporal predizem um estilo alimentar restritivo visto pelo DEBQ. Pessoas nascidas com RCIU também usaram menor quantidade do um recurso financeiro oferecido no teste de escolha alimentar após um período de jejum. Os dados de neuroimagem funcional sugerem que os indivíduos restritos apresentam um padrão de conectividade em repouso alterado entre o córtex orbito-frontal, o estriado ventral/dorsal e a amígdala. **Conclusão:** A RCIU esteve associada com preferência por alimentos palatáveis e alterações no sistema dopaminérgico no estudo experimental e alterações da conectividade em repouso entre áreas do sistema mesocorticolímbico no estudo clínico. As alterações observadas no sistema dopaminérgico dos animais restritos indicam que esse sistema estaria envolvido na programação da preferência alimentar nesses indivíduos. Além disso, o padrão de conectividade em repouso observado nos indivíduos restritos sugere que alterações em determinadas regiões do sistema de recompensa poderiam estar associadas com mudanças no comportamento alimentar. As alterações neurocomportamentais observadas confirmam a existência de programação fetal do comportamento alimentar pela RCIU, apontando modificações persistentes no sistema de recompensa do cérebro, o que pode ser visto como um fator de risco para o desenvolvimento de obesidade e suas comorbidades.

**Palavras-chave:** restrição de crescimento intrauterino, comportamento alimentar, recompensa, dopamina

## ABSTRACT

**Introduction:** Fetal environment changes can lead to adaptations that are associated with increased risk for obesity, cardiovascular disease, hypertension and diabetes in adult life. Evidence suggests that intrauterine growth restriction (IUGR) can persistently program the subject's preference for palatable foods. It is believed that feeding behavior alterations can explain, at least in part, the increased risk for chronic diseases in IUGR individuals. Therefore, it becomes important to understand the factors and mechanisms involved in this behavior. The aim of this study was to explore how IUGR affects feeding behavior of animals and humans, as well as to verify the potential mechanisms related to this behavioral programming. **Methods:** Time-mated pregnant Sprague-Dawley rats were randomly allocated to Control (receiving standard chow *ad libitum*) or 50% food restricted (FR), receiving 50% of the *ad libitum*-fed dam's habitual intake. These diets were provided from day 10 of pregnancy throughout day 21 of lactation. Within 24 hours after birth, pups were cross-fostered, forming four groups: Adlib\_Adlib, FR\_Adlib, FR\_FR, Adlib\_FR. Standard chow consumption was compared between all groups. Food preference, conditioned place preference to a palatable diet, and the nucleus accumbens tyrosine hydroxylase phosphorylation and D2 receptor levels were analyzed focusing on two groups of interest (Adlib\_Adlib and FR\_Adlib). In humans, 75 youths were classified regarding IUGR and had anthropometric data, biochemical data, and feeding behavior (food choice task, in which everyone received a monetary value to purchase a snack, and *Dutch Eating Behaviour Questionnaire*) assessed. Forty three neuroimaging exams were performed and resting state functional connectivity between brain regions related to reward of 28 individuals were processed and analyzed. **Results:** In the experimental study, standard chow consumption was not different between groups. IUGR adult rats had increased preference for palatable food, but showed less conditioned place preference to a palatable diet compared to controls. At baseline, the accumbal tyrosine hydroxylase phosphorylation was increased in IUGR rats compared to controls. After sweet food exposure, the difference between groups remained only in males. Accumbal D2 receptors levels were decreased in IUGR rats. In the clinical study, it was found that low birth weight ratio (indicative of higher IUGR) and high body mass index predict a restrained eating style as seen by the DEBQ. IUGR individuals used a smaller quantity of a financial resource offered in the food choice task after a fasting period. Resting state functional connectivity data suggest that IUGR individuals had an altered pattern of connectivity between the orbitofrontal cortex, the ventral/dorsal striatum and the amygdala. **Conclusion:** IUGR was associated with a preference for palatable foods and alterations in the dopaminergic system in the experimental study, as well as changes in the resting state functional connectivity between regions of the mesocorticolimbic pathway in the clinical study. Alterations in the mesolimbic dopaminergic system observed in IUGR rats indicate an important role in the programming of food preferences. Moreover, the IUGR pattern of brain connectivity observed suggests that alterations in certain regions involved in reward processing and evaluation could be associated with changes in eating behavior. Neurobehavioral changes observed confirmed the existence of a fetal programming of feeding behavior associated with IUGR, pointing out to persistent modifications in the brain reward system, which can be seen as a risk factor for the development of obesity and its comorbidities.

**Keywords:** intrauterine growth restriction, feeding behavior, reward, dopamine

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fatores de risco para a RCIU e seus mecanismos.....	19
Figura 2 – Sinais de fome e saciedade durante o consumo de (A) alimento padrão ou (B) alimento palatável. Adaptado de Erlanson-Albertson (2005).....	26
Figura 3 – Linha do tempo dos experimentos.....	40
Figura 4 – Sistema computadorizado BioDAQ®, onde se observam as caixas-moradia com dois comedouros, a central de dados (A) e o computador periférico (B).....	42
Figura 5 – Aparato utilizado para o teste de preferência condicionada por lugar.....	43
Figura 6 – Expositor dos lanches na Cantina do CPC – HCPA.....	50
Figura 7 – Exemplos de escolhas alimentares.....	50
Figura 8 – Consumo de ração padrão durante os três dias de habituação. Dados expressos em média ± EP.....	59
Figura 9 – Índice de preferência pela dieta palatável no ciclo escuro nos grupos Adlib_Adlib (n=16) e FR_Adlib (n=16). Dados expressos em média ± EP. ANOVA de duas vias mostrou efeito do grupo (*p=0,04).....	61
Figura 10 – Tempo no lado claro (teste-basal) no teste de preferência condicionada por lugar nos grupos Adlib_Adlib (n=14) e FR_Adlib (n=14). Dados expressos em média ± EP. ANOVA de duas vias mostrou efeito do grupo (*p=0,025).....	62
Figura 11 – Relação entre pTH e TH. Machos (A) Adlib_Adlib basal (n=5), FR_Adlib basal (n=5), Adlib_Adlib expostos ao doce (n=5) e FR_Adlib expostos aos doce (n=5). Fêmeas (B) Adlib_Adlib basal (n=6), FR_Adlib basal (n=5), Adlib_Adlib expostos ao doce (n=5) e FR_Adlib expostos aos doce (n=6). Dados expressos em mediana e amplitude interquartil. Teste de <i>Mann-Whitney</i> mostrou diferença nos machos basal (p=0,047) e expostos ao doce (p=0,047) e nas fêmeas basal (p=0,018).....	63

Figura 12 – Níveis de receptores D2 no NAc de machos Adlib_Adlib (n=6), machos FR_Adlib (n=4), fêmeas Adlib_Adlib (n=7) e fêmeas FR_Adlib (n=7). Dados expressos em mediana e amplitude interquartil. Teste de <i>Mann-Whitney</i> , machos (p=0,011), fêmeas (p=0,003).....	64
Figura 13 – Valor gasto na escolha alimentar pelos não restritos (n=55) e restritos (n=15). Dados expressos em média ± EP. ANOVA de duas vias mostrou efeito do grupo (*p=0,043).....	70
Figura 14 – Esquema e mapa de conectividade tendo como ponto de origem o córtex órbito-frontal esquerdo.....	71
Figura 15 – Esquema e mapa de conectividade tendo como ponto de origem o córtex órbito-frontal direito.....	72
Figura 16 – Conectividade entre o córtex órbito-frontal direito e o estriado ventral (ou NAc) direito em restritos (n=7) e não restritos (n=19). Dados expressos em média ± EP. Teste T de <i>Student</i> (*p=0,033).....	73

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização do consumo de ração padrão dos machos (período de 24h).....	60
Tabela 2 – Caracterização do consumo de ração padrão das fêmeas (período de 24h).....	60
Tabela 3 – Características das amostras de 2008 e 2013.....	65
Tabela 4 – Características da amostra de 2013, conforme presença ou ausência de RCIU...	66
Tabela 5 – Dados antropométricos e bioquímicos, conforme sexo e presença ou ausência de RCIU.....	67
Tabela 6 – Modelo de regressão linear múltipla para a variável dependente ingestão restritiva.....	68
Tabela 7 – Composição nutricional do lanches escolhidos pelos participantes, conforme sexo e presença ou ausência de RCIU.....	69
Tabela 8 – Conectividade entre as regiões de interesse (ROIs).....	71
Tabela 9 – Conectividade entre o córtex órbito-frontal (esquerdo e direito) e determinadas regiões de interesse em restritos (n=5) e não restritos (n=23).....	73
Tabela 10 – Correlações entre a razão de crescimento fetal (BWR) e as conectividades entre o OFC e o córtex pré-frontal medial (n=28).....	74

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
Adlib	<i>Ad libitum</i>
AGRP	Proteína relacionada ao Agouti
AMY	Amígdala
ARC	Núcleo arqueado
BIA	Bioimpedância elétrica
BOLD	<i>Blood oxygen level-dependent</i>
BWR	Razão de crescimento fetal ( <i>Birth Weight Ratio</i> )
cAMP	Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
CART	Peptídeo relacionada à cocaína e anfetamina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CC	Circunferência da cintura
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CHO	Carboidrato
CPC	Centro de Pesquisa Clínica
CPP	<i>Conditioned Place Preference</i>
CT	Colesterol total
DA	Dopamina ou dopaminérgico
DAT	Transportador de dopamina
<i>DEBQ</i>	<i>Dutch Eating Behaviour Questionnaire</i>
DMN	<i>Default mode network</i>
DS	Estriado dorsal
EP	Erro padrão da média
fMRI	Ressonância magnética funcional
FR50%	Restrição alimentar de 50%
GABA	Neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico
GEE	Equações de estimativas generalizadas
GLP1	Peptídeo semelhante ao glucagon-1
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDL	Lipoproteína de alta densidade

IMC	Índice de massa corporal
K-SADS-PL	<i>Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version</i>
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
L-DOPA	Diidroxifenilalanina ou levodopa
LIP	Lípido
MINI	<i>International Neuropsychiatric Interview</i>
mPFC	Córtex pré-frontal medial
NAc	Núcleo acumbens
NIH	National Institutes of Health
NOS	Óxido nítrico sintase
NPY	Neuropéptido Y
OFC	córtex orbito-frontal
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PFC	Córtex pré-frontal
PIG	Pequeno para a idade gestacional
POMC	Pró-opiomelanocortina
PTN	Proteína
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
RCIU	Restrição de crescimento intrauterino
ROIs	Regiões de interesse
SBCAL/COBEA	Sociedade Brasileira da Ciência em Animais de Laboratório
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TG	Triglicerídeos
TH	Tirosina hidroxilase
UCLA	Universidade da Califórnia, Los Angeles
UEA	Unidade de Experimentação Animal
VTA	Área tegmental ventral

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>18</b>
2.1 Restrição de crescimento intrauterino e suas consequências .....	18
2.3 Papel do sistema dopaminérgico no comportamento alimentar .....	27
2.4 Estudos envolvendo ressonância magnética funcional, comportamento alimentar e obesidade .....	32
<b>3 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>35</b>
<b>4 OBJETIVOS .....</b>	<b>36</b>
4.1 Objetivo geral .....	36
4.2 Objetivos específicos .....	36
<b>5 HIPÓTESE.....</b>	<b>37</b>
<b>6 METODOLOGIA.....</b>	<b>38</b>
6.1 Estudo experimental .....	38
6.1.1 Animais e condições experimentais .....	38
6.1.2 Comportamento alimentar: consumo de ração padrão e preferência alimentar .....	40
6.1.3 Preferência condicionada por lugar ( <i>Conditioned Place Preference – CPP</i> ).....	42
6.1.4 Coleta e armazenamento do tecido encefálico .....	44
6.1.5 <i>Western Blot</i> .....	44
6.2 Estudo clínico .....	46
6.2.1 Sujeitos .....	46
6.2.2 Classificação da restrição de crescimento intrauterino .....	47
6.2.3 Avaliação antropométrica .....	47
6.2.4 Avaliação do comportamento alimentar .....	48
6.2.4.1 <i>Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ)</i> .....	48
6.2.4.2 Teste de escolha alimentar .....	49
6.2.5 Coleta de sangue, armazenamentos das amostras e análises bioquímicas .....	51
6.2.6 Coleta e processamento dos dados de neuroimagem funcional .....	51
6.3 Aspectos éticos .....	54
6.3.1 Estudo experimental.....	54
6.3.2 Estudo clínico.....	54
6.4 Análises estatísticas .....	55

6.4.1 Estudo experimental.....	55
6.4.2 Estudo clínico.....	56
<b>7 RESULTADOS.....</b>	<b>58</b>
7.1 Estudo experimental.....	58
7.1.1 Comportamento alimentar: consumo de ração padrão e preferência alimentar.....	58
7.1.2 Preferência condicionada por lugar ( <i>Conditioned Place Preference</i> – CPP).....	61
7.1.3 Relação entre pTH e TH no NAc.....	62
7.1.4 Receptores de dopamina D2 no NAc.....	64
7.2 Estudo clínico.....	64
7.2.1 Avaliação antropométrica e bioquímica.....	66
7.2.2 Comportamento alimentar.....	67
7.2.3 Neuroimagem funcional – conectividade em repouso.....	70
<b>8 DISCUSSÃO.....</b>	<b>75</b>
<b>9 CONCLUSÃO.....</b>	<b>90</b>
<b>10 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>92</b>
<b>ANEXO A.....</b>	<b>109</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Há mais de vinte anos, Barker e colaboradores iniciaram uma série de estudos que culminou com a hipótese de que variações em fatores ambientais no início da vida, particularmente vinculados à nutrição, podem levar a adaptações no crescimento e metabolismo capazes de aumentar o risco para doenças crônicas na vida adulta (BARKER *et al.*, 1989; GODFREY e BARKER, 2001), tais como doença cardiovascular (Barker *et al.*, 2005), hipertensão arterial (LAW *et al.*, 2002), resistência à insulina, diabetes tipo 2 (BARKER, 1999; ERIKSSON *et al.*, 2002) e obesidade (RAVELLI *et al.*, 1999; PILGAARD *et al.*, 2011).

O baixo peso ao nascer seria um dos marcadores de condições fetais adversas e, segundo Barker (2006), o surgimento dessas doenças estaria mais vinculado ao baixo peso ao nascer com relação à idade gestacional (ou seja, quando o feto não atinge o tamanho esperado ou determinado pelo seu potencial genético para certa idade gestacional, condição conhecida como restrição de crescimento intrauterino) do que ao baixo peso ocasionado por um parto prematuro. Além disso, a interação entre eventos ocorridos na vida fetal e os fatores ambientais aos quais o indivíduo é exposto ao longo da vida culminaria com um maior ou menor risco de aparecimento dessas doenças (BARKER, 2004), sendo que a exposição a determinados alimentos (de forma escassa ou em excesso) poderia modular o risco para tais desfechos em indivíduos com restrição de crescimento intrauterino (RCIU).

Nos últimos anos, vários estudos encontraram associação entre a desnutrição durante a gestação e/ou RCIU com preferência por alimentos palatáveis (ricos em açúcar e/ou gordura) ao longo da vida. Essas evidências apontam para uma programação que parece persistente, visto que foi observada em diferentes estágios da vida, embora, como qualquer comportamento, se modifique ao longo do desenvolvimento. Os achados englobam desde a

impulsividade pelo doce na infância (SILVEIRA *et al.*, 2012), passando pela preferência por carboidratos e baixo consumo de frutas e vegetais em adultos jovens (BARBIERI *et al.*, 2009; KASEVA *et al.*, 2013), culminando com um maior consumo de gordura em idosos (LUSSANA *et al.*, 2008; STEIN *et al.*, 2009; PERALA *et al.*, 2012). Outro estudo que avaliou recém-nascidos prematuros com 27 semanas de gestação encontrou correlação entre a resposta hedônica à sacarose e o grau de RCIU no primeiro dia de vida, mostrando uma possível programação fetal da resposta hedônica ao doce (AYRES *et al.*, 2012).

Portanto, além de alterações metabólicas, as adversidades no início da vida parecem programar o comportamento alimentar por si só, visto que há uma resposta diferencial a um estímulo alimentar em fases muito iniciais do desenvolvimento. Uma das hipóteses para explicar tais achados é que as condições fetais adversas ocasionam alterações em circuitos cerebrais que participam da regulação do comportamento alimentar. Atualmente sabe-se que o controle do comportamento alimentar envolve, além do hipotálamo, responsável pela regulação homeostática, outras áreas no córtex e no sistema mesocorticolímbico que atuam no processamento de informações a respeito de experiências prévias envolvendo determinado alimento, recompensa e emoção, assim como contexto ambiental e social (BERTHOUD e MORRISON, 2008). Um exemplo disso é que mesmo sem fome, ou seja, na ausência de necessidade de energia e nutrientes, somos capazes de consumir determinados alimentos. Logo, tanto o prazer e a motivação, como o reforço relacionado ao alimento e às pistas alimentares são determinantes importantes para o ato de comer (EPSTEIN e LEDDY, 2006; FINLAYSON, KING e BLUNDELL, 2007).

A literatura descreve dois processos distintos relacionados à recompensa alimentar: o apetite/motivação (‘querer’, do inglês “*wanting*”) e o prazer/palatabilidade (‘gostar’, do inglês “*liking*”) (BERRIDGE, 1996; BERRIDGE e ROBINSON, 1998; BERRIDGE, 2009). O ‘querer’ estaria essencialmente associado à motivação pelo alimento. Tanto a motivação,

quanto o reforço relacionado ao alimento dependem em parte da liberação, transporte (recaptação) e ligação da dopamina nos seus respectivos receptores (EPSTEIN e LEDDY, 2006). A ativação de neurônios dopaminérgicos na área tegmental ventral (VTA) com subsequente aumento na liberação de dopamina, principalmente no núcleo acumbens (NAc), é o principal evento neuroquímico associado ao reforço natural (p.ex. alimentos) e à drogadição (KIYATKIN, 1995). A manipulação do sistema dopaminérgico mesolímbico modifica a motivação pelo alimento mensurada através da ingestão voluntária, testes de preferência ou comportamento instrumental por comida (revisado por BERRIDGE e ROBINSON, 1998).

Um estudo recente observou uma significativa vulnerabilidade do sistema dopaminérgico à restrição protéica no início da vida (modelo animal de RCIU). Os autores relataram aumento no número de células imunorreativas à tirosina hidroxilase (TH) no VTA, maior expressão de DAT tanto no VTA quanto no NAc e maiores níveis de dopamina no córtex pré-frontal (PFC). Além disso, encontraram uma redução na metilação e aumento na expressão de genes críticos para o desenvolvimento e diferenciação de neurônios dopaminérgicos. Não surpreendentemente, todas estas alterações foram seguidas de disfunções em comportamentos dependentes de dopamina, incluindo preferência por solução doce e hiperatividade em resposta a uma dieta rica em gorduras ou à administração de cocaína (VUCETIC *et al.*, 2010).

Desta forma, um possível mecanismo pelo qual as adversidades no início da vida poderiam afetar permanentemente as escolhas alimentares de um indivíduo seria a modulação do funcionamento do sistema dopaminérgico com conseqüente alteração da sensibilidade à recompensa, nível de motivação e controle frente a alimentos saborosos.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Restrição de crescimento intrauterino e suas consequências

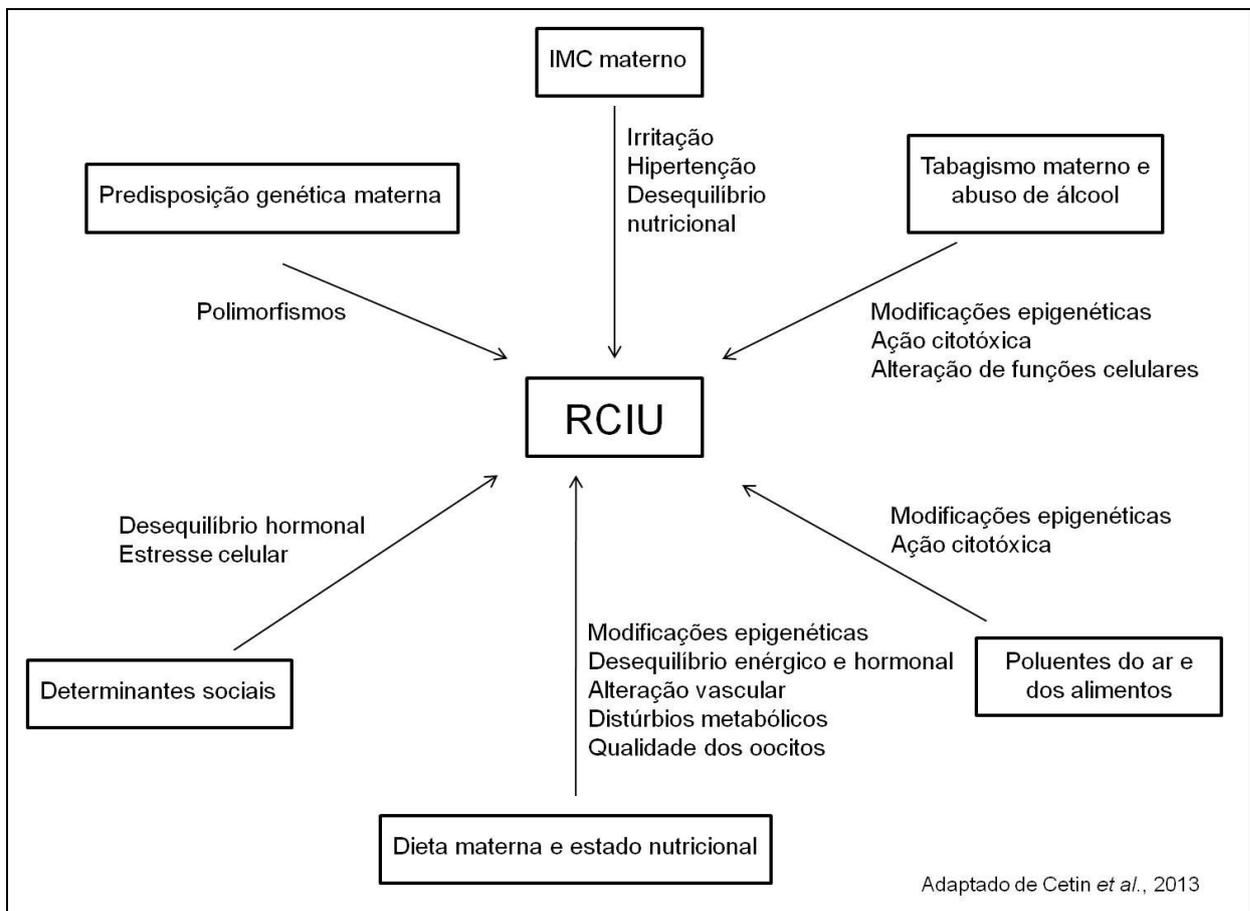
O crescimento intrauterino normal depende do potencial genético do indivíduo, e pode ser modulado por fatores hormonais, ambientais, e outros fatores biológicos, incluindo a saúde e a nutrição maternas (BOTERO e LIFSHITZ, 1999). Portanto, a restrição de crescimento intrauterino (RCIU) ocorre quando a taxa de crescimento fetal fica abaixo do que o indivíduo poderia atingir pelo seu potencial genético (CETIN, MANDO e CALABRESE, 2013). A forma mais correta de diagnosticar a RCIU seria através de medidas seriadas de crescimento realizadas ainda na gestação via ultrassonografia, no entanto na prática o que se utiliza é a medida isolada do peso ao nascer em comparação com o peso ao nascer esperado para aquela idade gestacional naquela população. Em geral, são considerados restritos aqueles com peso ao nascer abaixo do percentil 10 da curva específica para sexo e idade gestacional. No entanto alguns autores defendem que o ponto de corte ideal seria o percentil 15, visto que observaram um aumento significativo do risco de morte nos fetos com peso entre percentil 10 e 15 em comparação a percentis maiores (SEEDS e PENG, 1998).

Dentre todas as gestações, cerca de 7% a 10% dos fetos apresentam restrição de crescimento, podendo esse percentual variar conforme a população estudada e a curva de referência utilizada (BOTERO e LIFSHITZ, 1999; CETIN, MANDO e CALABRESE, 2013). Diferentes curvas de crescimento foram publicadas (LUBCHENCO *et al.*, 1963; USHER e MCLEAN, 1969; WILLIAMS *et al.*, 1982; ALEXANDER *et al.*, 1996), visto que alguns fatores (p.ex. etnia, nível socioeconômico e as características geográficas do local) podem alterar o padrão de crescimento fetal de uma população. Recentemente, Pedreira e colaboradores (2011) construíram uma referência de peso ao nascer de acordo com a idade

gestacional, englobando da 22<sup>a</sup> a 42<sup>a</sup> semana de gestação, baseada em dados de aproximadamente oito milhões de nascidos no Brasil, possibilitando um diagnóstico mais específico para nossa população.

A etiologia da RCIU é variável, havendo causas intrínsecas (p.ex. anomalias congênitas e infecções fetais) e extrínsecas (p.ex. doença sistêmica materna e altas altitudes). Apesar das causas serem diversas, um dos principais fatores envolvidos no crescimento insuficiente do feto é o comprometimento da passagem de nutrientes através da placenta. A disponibilidade de nutrientes pode ser afetada pelo estado nutricional materno, dieta materna e exposição a determinados fatores ambientais durante a gestação (CETIN, MANDO e CALABRESE, 2013) (Figura 1).

**Figura 1 – Fatores de risco para a RCIU e seus mecanismos.**



RCIU: restrição de crescimento intrauterino, IMC: índice de massa corporal

A RCIU está associada com altas taxas de morbidade e mortalidade, que vão variar conforme a causa da restrição. Dentre as morbidades neonatais estão paralisia cerebral, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia e policitemia (MAYER e JOSEPH, 2013). Além de morbidades neonatais, diversos estudos vêm demonstrando efeitos a longo prazo da restrição de crescimento sofrida intraútero. Uma revisão aponta que 25 a 63% da incidência de diabetes tipo 2, hipertensão arterial e doença coronariana em adultos pode ser atribuída aos efeitos do baixo peso ao nascer associado ao ganho de peso excessivo na infância (BARKER *et al.*, 2002). Essas evidências sustentam a hipótese de que um organismo em desenvolvimento é capaz de se adaptar a desafios do ambiente (p.ex. desnutrição materna) para sobreviver, no entanto essas adaptações, se permanentes, podem ser deletérias. Por exemplo, a RCIU causa redução no número de néfrons (ZOHDI *et al.*, 2012) e de cardiomiócitos (CORSTIUS *et al.*, 2005), respostas imediatas para permitir a sobrevivência, mas que podem ter conseqüências a longo prazo, como aumento do risco de doença renal e doença cardíaca. No entanto, não apenas a RCIU está associada ao desenvolvimento de determinadas doenças a longo prazo, também já foi observado que o peso ao nascer elevado aumenta o risco para o surgimento de resistência à insulina, diabetes e obesidade na vida adulta, sugerindo uma curva em forma de U que liga tanto o baixo, quanto o elevado peso ao nascer a estes desfechos (MCCANCE *et al.*, 1994; CHEN *et al.*, 2008; GRISSOM e REYES, 2013).

Além de alterações no crescimento e no metabolismo de determinados órgãos, a RCIU parece programar também aspectos neurocomportamentais. Estudos experimentais mostram aumento no consumo alimentar, rápido ganho de peso e obesidade com resistência à insulina em animais que sofreram RCIU (DESAI *et al.*, 2005; DESAI, GAYLE, BABU, *et al.*, 2007). Este fenótipo é associado a uma reduzida resposta de saciedade à leptina (DESAI, GAYLE, HAN, *et al.*, 2007), assim como aumento de resposta aos fatores estimulantes do apetite, p.ex. grelina (YOUSHEG *et al.*, 2008). Alguns estudos também apontam que a expressão alterada

da pró-opiomelanocortina (POMC) também pode ser um fator importante na programação desse tipo de desfecho (hiperfagia e obesidade) (PUGLIANIELLO, GERMANI e CIANFARANI, 2009; LUKASZEWSKI *et al.*, 2013). Outro desfecho observado em animais que sofreram restrição de proteína intraútero é a alteração da resposta à recompensa (TONKISS *et al.*, 1990), com aumento da expressão de genes relacionados à dopamina em regiões relacionadas ao processamento da recompensa (VTA, NAc e PFC) e controle homeostático (hipotálamo) (VUCETIC *et al.*, 2010).

Em humanos que sofreram RCIU observam-se alterações de comportamento alimentar em diversas fases da vida, mostrando uma preferência por alimentos ricos em gordura e/ou açúcar (palatáveis) (LUSSANA *et al.*, 2008; BARBIERI *et al.*, 2009; PERALA *et al.*, 2012; KASEVA *et al.*, 2013). Cabe destacar dois estudos que observaram esse tipo de alteração ainda no início da vida: o primeiro, mostrou que meninas restritas são tão impulsivas quanto os meninos (naturalmente mais impulsivos que as meninas) em um teste envolvendo como recompensa um doce com chocolate (M&M®) (SILVEIRA *et al.*, 2012); o segundo, observou, em prematuros, uma correlação entre o grau de restrição e a resposta hedônica a uma solução doce no primeiro dia de vida (AYRES *et al.*, 2012), sugerindo que o comportamento alimentar desses indivíduos é programado ainda intraútero.

Tanto os resultados dos modelos animais, quanto os resultados em humanos apontam para a existência de um desequilíbrio entre os sinais hedônicos e homeostáticos associados com o consumo excessivo de alimentos palatáveis/recompensadores naqueles que sofreram RCIU, contribuindo para a dificuldade de regulação do peso corporal ao longo da vida (PORTELLA e SILVEIRA, 2014).

## 2.2 Controle homeostático e hedônico do comportamento alimentar

A alimentação humana é um comportamento complexo e variável. Envolve eventos alimentares (lanches e refeições) influenciados por inúmeros fatores, dentre eles as experiências psicológicas e os sinais fisiológicos periféricos que são responsáveis por informar o sistema nervoso central sobre o estado de energia do corpo (HARROLD *et al.*, 2012). No entanto, o ato de alimentar-se pode ocorrer mesmo na completa falta de fome e na presença de uma ampla reserva de gordura, demonstrando que não comemos apenas quando estamos metabolicamente com fome. Alimentar-se quando as reservas estão baixas e se abster de comida quando estão repletas caracteriza o modelo homeostático de regulação do consumo alimentar. No entanto, não só o ato de se alimentar por sinais metabólicos compõe o comportamento alimentar, a alimentação não-homeostática, mais conhecida como hedônica, que envolve fatores cognitivos, emocionais e ligados à recompensa, também é parte importante desse processo (BERTHOUD, 2011).

O controle homeostático da alimentação envolve mudanças na concentração de determinados metabólitos e hormônios circulatórios importantes para a regulação da homeostase energética. Por exemplo, em uma situação pós-prandial, hormônios e nutrientes que sinalizam o excesso energético (leptina, insulina, peptídeo semelhante ao glucagon-1, polipeptídeo YY e glicose) estão elevados, enquanto os que sinalizam déficit energético (grelina) estão reduzidos. O contrário acontece em um estado de jejum. Estas substâncias que circulam no organismo atuam em conjunto, principalmente em vias neuronais presentes no hipotálamo e tronco cerebral, estabelecendo interações recíprocas e dinâmicas capazes de restaurar o balanço energético (SCHNEEBERGER, GOMIS e CLARET, 2014). Um dos principais núcleos do hipotálamo envolvido na regulação do apetite é o núcleo arqueado (ARC). Seus neurônios estão localizados próximo aos capilares fenestrados e são responsivos

a uma variedade de nutrientes (glicose) e hormônios (leptina, insulina e grelina) (CONE *et al.*, 2001). Duas populações de neurônios, ambas contendo o neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA), foram identificadas no ARC (HORVATH *et al.*, 1997; HENTGES *et al.*, 2004). Uma dessas populações neuronais expressa POMC e neuropeptídeo CART, associados à resposta anorexigênica (BOSTON *et al.*, 1997; CONE, 2005). Ao contrário, a outra população de neurônios contém neuropeptídeo Y (NPY) e proteína relacionada ao Agouti (AGRP) que aumentam o apetite (ERICKSON, HOLLOPETER e PALMITER, 1996; CONE, 2005). Tanto a leptina, quanto a insulina aumentam a atividade dos neurônios POMC e inibem a atividade dos neurônios NPY (VAN DEN TOP *et al.*, 2004; BERGLUND *et al.*, 2012), já a grelina atua de maneira oposta (RIEDIGER *et al.*, 2003).

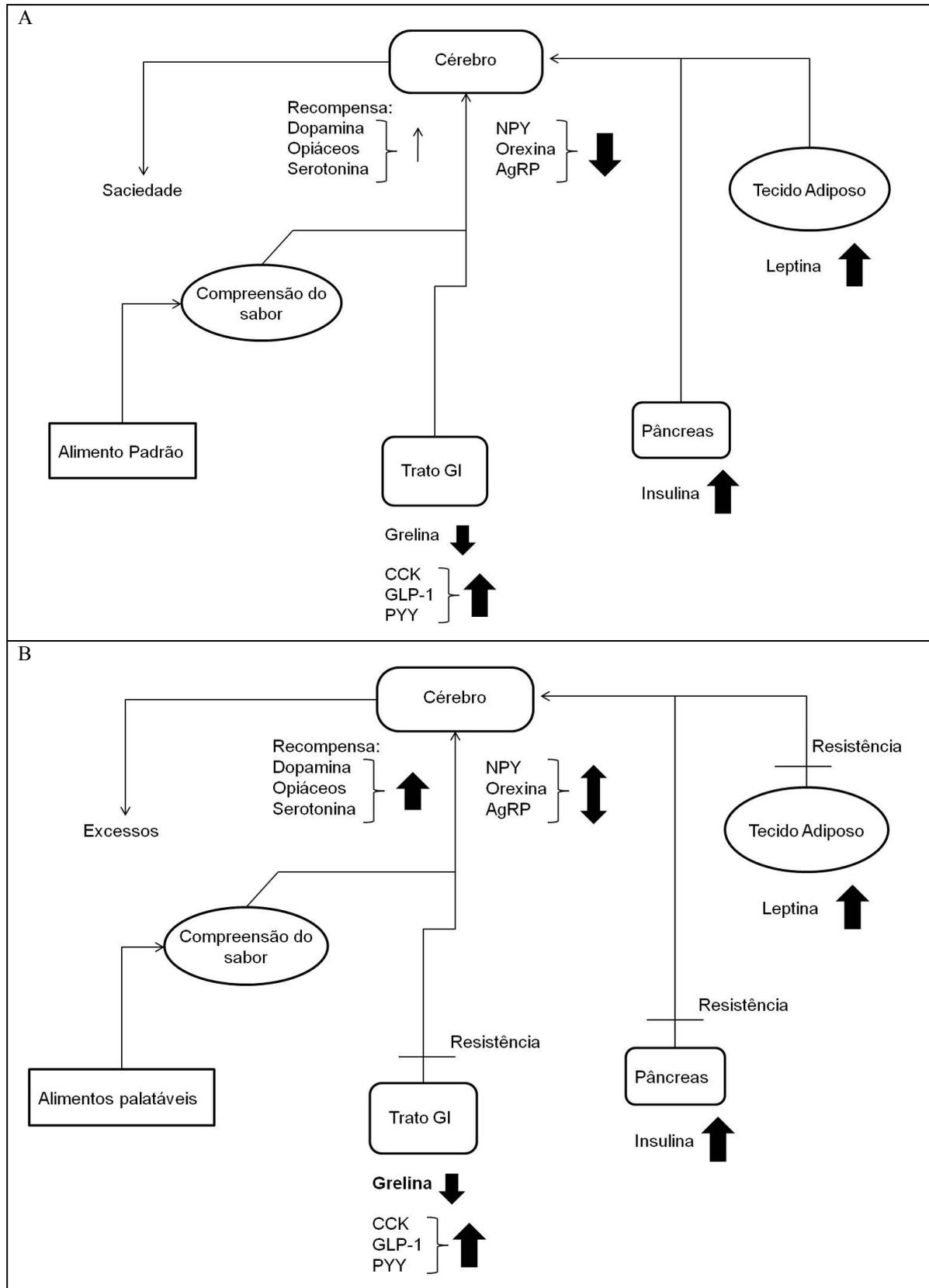
Avanços no estudo dos processos neurobiológicos envolvidos no consumo alimentar estão propiciando um melhor entendimento do controle hedônico do apetite, no qual o afeto e a motivação aparecem como forças importantes na determinação do comportamento alimentar. Este conceito vem se tornando cada vez mais importante especialmente no mundo moderno, no qual a comida é abundante, relativamente barata, com alta densidade energética e sedutora (FINLAYSON, KING e BLUNDELL, 2007). O controle hedônico do apetite é mediado essencialmente pela recompensa, cujo circuito pode ser ativado por alimentos altamente palatáveis. Essa ativação mantém a motivação pelo comer, estimulando o consumo excessivo baseado no prazer e na palatabilidade. O circuito de recompensa é complexo e envolve a interação entre diferentes sistemas neuronais (glutamatatérgico, benzodiazepínico, endocanabinóide, opióide e dopaminérgico) (SAPER, CHOU e ELMQUIST, 2002; HARROLD *et al.*, 2012). A implicação de substratos neuronais distintos nos processos homeostáticos e hedônicos sugere que a recompensa pode operar de forma independente das necessidades biológicas (FINLAYSON, KING e BLUNDELL, 2007).

Estudos apontam o NAc como uma região cerebral importante para a regulação do comportamento relacionado a reforçadores naturais, como alimento e sexo (KELLEY, 2004). É também descrito como uma área responsável pelas propriedades recompensadoras e reforçadoras das drogas de abuso (ROBINSON e BERRIDGE, 2000). O NAc recebe informações do tronco cerebral em resposta a alterações gastrointestinais e gustativas causadas pela ingestão alimentar através de uma conexão direta com o núcleo do trato solitário. O NAc também está conectado ao hipotálamo lateral (ERLANSO-ALBERTSSON, 2005). Estudos farmacológicos mostram que a administração de agonistas opióides, agonistas GABA e antagonistas glutamatérgicos em regiões específicas do NAc aumenta o consumo de alimentos, principalmente daqueles considerados palatáveis (ricos em açúcar, sal ou gordura) (STRATFORD e KELLEY, 1997; ZHANG, GOSNELL e KELLEY, 1998; ZHANG e KELLEY, 2002; REYNOLDS e BERRIDGE, 2003). Já a utilização de antagonistas opióides diretamente no NAc inibe o ato de comer e o consumo de sacarose (BODNAR *et al.*, 1995; KELLEY, BLESS e SWANSON, 1996). Esses achados reforçam que o NAc é um importante modulador do consumo de alimentos recompensadores. Apesar de esses estudos definirem determinados circuitos responsáveis pelo controle hedônico do apetite, sabe-se que manipulações farmacológicas são mais seletivas do que os processos que acontecem naturalmente durante o ato de se alimentar, portanto é possível que os dois controles envolvidos no comportamento alimentar (homeostático e hedônico) interajam entre si (FINLAYSON, KING e BLUNDELL, 2007).

De acordo com Erlanson-Albertson (2005), os controles homeostático e hedônico do comportamento alimentar não acontecem de forma totalmente independente. O consumo de alimentos não palatáveis gera informações sobre o conteúdo energético e o sabor do alimento que vão do tronco cerebral para o hipotálamo, levando à liberação de diversos peptídeos (citados acima), cessando a alimentação. No entanto, esse cenário muda quando o circuito de

recompensa é ativado por um alimento altamente palatável. Neste caso, a compreensão do sabor é diferente e essa informação é transmitida ao circuito de recompensa, levando à liberação de outros mediadores como dopamina, endocanabinóides e opióides. Esse circuito tem ligações com os neurônios controladores do apetite localizados no hipotálamo que podem aumentar a expressão de peptídeos orexigênicos (NPY e orexinas), e resistir à sinalização hipotalâmica de peptídeos ligados à saciedade (insulina, leptina e colecistoquinina). Portanto, quando o alimento é altamente palatável, a motivação alimentar é mantida ocasionando o consumo excessivo mediado pela recompensa em detrimento das necessidades fisiológicas (Figura 2). Portanto, apesar do controle hedônico e homeostático serem didaticamente isoláveis, eles parecem fisiologicamente inseparáveis, pois apresentam interações neuronais que influenciam a organização do comportamento alimentar. Projeções diretas e indiretas do NAc para o hipotálamo podem explicar em parte a habilidade do sistema mesolímbico (ativado por pistas ambientais e estímulos relevantes) em “desligar” os circuitos regulatórios homeostáticos e permitir o alto consumo de energia (FINLAYSON, KING e BLUNDELL, 2007).

Figura 2 – Sinais de fome e saciedade durante o consumo de (A) alimento padrão ou (B) alimento palatável.



Fonte: adaptado de Erlanson-Albertson (2005)

NPY: neuropeptídeo Y, AgRP: proteína relacionada ao Agouti, GI: gástro-intestinal, CCK: colecistoquinina, GLP-1: peptídeo semelhante ao glucagon-1, PYY: peptídeo YY.

### **2.3 Papel do sistema dopaminérgico no comportamento alimentar**

O grau de prazer que experimentamos quando em contato com um objeto ou quando engajados em um comportamento específico pode influenciar de forma poderosa nosso ato de se aproximar ou evitar esse objeto ou comportamento no futuro. A palavra “prazer” se refere a uma experiência complexa que envolve determinadas emoções como: felicidade, satisfação e apreciação, que são difíceis de avaliar em estudos com animais. Já o termo “recompensa” é usado na literatura para se referir a algo mais mensurável, sendo: (1) objetos ou ações que priorizam um comportamento e promovem a continuidade da ação, (2) aumento de comportamentos que levam à procura e/ou consumo da recompensa (reforço positivo) e (3) direcionamento de comportamentos futuros (FULTON, 2010).

Os efeitos recompensadores de um estímulo podem ser estudados através da mensuração do esforço para obter determinado objeto ou atingir determinada meta. A resposta comportamental a um estímulo que produz satisfação provavelmente se repetirá, pois a própria resposta atua como um reforço positivo. O condicionamento operante (ou instrumental) - procedimento que modela uma resposta no organismo através de reforço diferencial e aproximações sucessivas, se a consequência da resposta for reforçadora aumenta a probabilidade da resposta ocorrer novamente - é utilizado para medir o comportamento escolhido e a recompensa. Através de medidas operantes, ou seja, mensuração do esforço do sujeito para obter determinado objetivo (p.ex. ficar pressionando uma alavanca), pode-se obter um índice de eficácia da recompensa (revisado por FULTON, 2010).

A recompensa pode parecer um processo unitário, no entanto é um processo complexo que envolve três componentes (BERRIDGE e KRINGELBACH, 2008; BERRIDGE, ROBINSON e ALDRIDGE, 2009):

1. Gostar (*liking*): é o componente prazeroso ou o impacto hedônico gerado pela recompensa (reações faciais/corporais de prazer). O prazer compreende dois níveis: (a) reações que não são necessariamente conscientes e (b) experiências conscientes de prazer.
2. Querer (*wanting*): envolve a motivação pela recompensa e inclui: (a) a saliência, processo que não é necessariamente consciente e (b) desejos conscientes por determinados objetivos.
3. Aprendizado (*learning*): associações, representações e previsões sobre recompensas futuras baseadas em experiências anteriores. Inclui: (a) previsões explícitas e cognitivas e (b) conhecimento implícito, assim como condicionamento associativo, como associações Pavlovianas e instrumentais.

Nos últimos anos, Berridge e colaboradores focaram o estudo da recompensa alimentar principalmente na definição e caracterização dos aspectos do “gostar” (prazer) e do “querer” (saliência), que são processos psicologicamente e neurologicamente distintos, mesmo que em muitas vezes ocorram simultaneamente.

Estudos com roedores apontam o envolvimento do sistema dopaminérgico mesocorticolímbico nos aspectos motivacionais dos comportamentos impulsionados pela perspectiva da recompensa (saliência), enquanto os aspectos prazerosos da recompensa seriam mediados via sistemas opióide e canabinóide (MENZIES *et al.*, 2012). Manipulações farmacológicas mostram que o bloqueio da neurotransmissão dopaminérgica reduz o “querer” (atenua as respostas comportamentais como pressionar a alavanca para obter a recompensa ou corrida em alta velocidade para atingir o recinto contendo alimentos palatáveis) (WISE *et al.*, 1978), mas não o “gostar” (PECINA, BERRIDGE e PARKER, 1997; KACZMAREK e KIEFER, 2000). Ao contrário, a amplificação do “querer” tem sido produzida através da ativação do sistema dopaminérgico pela administração sistêmica ou microinjeções no NAc de

anfetamina ou outras drogas similarmente agonistas do sistema dopaminérgico (EVANS e VACCARINO, 1986; 1990). Mutações genéticas que aumentam os níveis de dopamina extracelular (via redução dos transportadores sinápticos de dopamina) e sensibilização permanente do sistema mesocorticolímbico via administração repetida de altas doses de drogas de abuso também aumentam a saliência pela recompensa (PECINA *et al.*, 2003; TINDELL *et al.*, 2005).

O sistema dopaminérgico mesocorticolímbico compreende neurônios dopaminérgicos que se projetam da área tegmental ventral (VTA) para o NAc, pálido ventral, córtex pré-frontal (PFC) e amígdala. Do NAc partem projeções para a amígdala, PFC e também para o tronco cerebral, especificamente para o núcleo parabraquial (MENZIES *et al.*, 2012). O PFC provê um importante sinal inibitório para o NAc (VOLKOW e WISE, 2005). A via que compreende o VTA-NAc-PFC é aceita como o principal circuito envolvido nos comportamentos motivacionais associados à recompensa. Perturbações na função de regiões específicas do PFC, como córtex órbito-frontal (OFC), ligadas a atribuição de saliência e controle inibitório, estão envolvidas com comportamentos compulsivos e baixo controle de impulsos (VOLKOW e FOWLER, 2000). Adaptações no PFC, relacionadas ao uso de drogas, aumentam especificamente a atividade da via corticoestriatal glutamatérgica capaz de regular a liberação de dopamina no NAc. Alterações nessa via tem sido relacionadas a recaídas em busca da droga em modelos animais (MCFARLAND *et al.*, 2004). Além de adaptações na via mesocorticolímbica dopaminérgica, também existem evidências de adaptações nos alvos deste circuito (incluindo NAc, amígdala e hipocampo), que podem ser a base para a motivação aumentada pela droga e respostas condicionadas. A procura por neuroadaptações associadas à adicção pode auxiliar no entendimento das adaptações ligadas a recompensa alimentar, visto que os mesmos circuitos parecem envolvidos na ingestão de alimentos prazerosos e utilização de drogas (VOLKOW e WISE, 2005).

O principal neurotransmissor envolvido no processo de recompensa é a dopamina, que faz parte da família das catecolaminas e é sintetizada por neurônios mesencefálicos localizados na substância nigra e na área tegmental ventral (VTA). A síntese de dopamina ocorre em duas etapas, primeiro o aminoácido tirosina é convertido em L-DOPA (1 -3,4-dihidroxifenilalanina ou levodopa), reação catalisada pela enzima tirosina hidroxilase. Depois a L-DOPA é descarboxilada pela ação da enzima dopamina descarboxilase, gerando a dopamina. A dopamina sintetizada fica armazenada em vesículas no interior dos neurônios, aguardando a sinalização para ser liberada (STANDAERT e WALSH, 2012). Os receptores dopaminérgicos (receptores DA) pertencem a uma família de receptores acoplados à proteína G, cuja ativação leva à formação de segundos mensageiros com conseqüente ativação ou repressão de vias de sinalização específicas. Cinco subtipos de receptores DA já foram clonados e, baseado nas propriedades estruturais e farmacológicas, foram subdivididos em dois grupos: família dos receptores D1, compreende o D1 e D5, que estimulam o nível intracelular de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP); e a família dos receptores D2, que inclui o D2, o D3 e o D4, responsáveis pela inibição intracelular dos níveis de cAMP (revisado por BAIK, 2013).

Os receptores da família D2 são encontrados tanto em neurônios dopaminérgicos, quanto não dopaminérgicos. Aqueles presentes em neurônios não dopaminérgicos (heterorreceptores) têm como principal função a regulação da atividade locomotora, a cognição e a motivação (MISSALE *et al.*, 1998; BEAULIEU e GAINETDINOV, 2011). Os receptores D2 presentes em neurônios dopaminérgicos (autorreceptores) estão localizados no VTA e substância nigra, assim como nos axônios terminais nas áreas de projeção. Os autorreceptores reduzem a excitabilidade dos neurônios dopaminérgicos e a liberação de dopamina, sendo elementos chave na transmissão dependente de dopamina (FORD, 2014). A ativação dos autorreceptores D2 leva a redução na locomoção, assim como altera a motivação

e o reforço associado a drogas de abuso (JACKSON e WESTLIND-DANIELSSON, 1994; MISSALE *et al.*, 1998). Estudos utilizando camundongos *knock out* para receptores D2 encontraram diminuição no reforço relacionado aos efeitos recompensadores do álcool (CUNNINGHAM *et al.*, 2000) e da morfina (MALDONADO *et al.*, 1997) no teste de preferência condicionada por lugar. Como os receptores D2 estão localizados tanto pré (autorreceptores), quanto pós-sinapticamente (heterorreceptores), a literatura tem dificuldade em distinguir os efeitos fisiológicos e comportamentais desses dois tipos de receptores. Recentemente, um grupo de pesquisa desenvolveu uma linhagem *knock out* apenas para o autorreceptor D2 e observou que os animais são hiperativos, possuem sensibilidade aumentada ao efeito psicomotor da cocaína, aumento da preferência por lugar motivada pela cocaína e motivação por recompensa alimentar (Bello *et al.*, 2011). Portanto, resultados distintos podem ser observados conforme o tipo de receptor D2 ausente ou bloqueado.

Variações nos receptores dopaminérgicos e na liberação de dopamina também estão envolvidas na resposta à recompensa alimentar, consumo excessivo e obesidade. Em modelos animais, já foi demonstrado que o ato de se alimentar aumenta a concentração extracelular de dopamina no NAc, semelhante às drogas de abuso (DI CHIARA e BASSAREO, 2007). O bloqueio farmacológico dos receptores D1 e D2 no Nac afeta o comportamento motor e variáveis específicas do comportamento alimentar (aumenta a duração das refeições e reduz o número de porções), mas não interfere na quantidade total de alimento ingerido (BALDO *et al.*, 2002). Um estudo recente mostrou que a estimulação unilateral do NAc foi capaz de reduzir o comer compulsivo em camundongos, mediado em parte pela ativação dos receptores D2 (HALPERN *et al.*, 2013). Em humanos, obesos e usuários de drogas tendem a apresentar redução da expressão de receptores D2 no estriado (STICE *et al.*, 2011). Através da análise por tomografia por emissão de pósitrons (PET) um estudo indicou que a disponibilidade dos receptores D2 está reduzida em indivíduos obesos em proporção ao seu índice de massa

corporal (IMC), sugerindo que em obesos a redução da ativação do circuito de recompensa mediada pela dopamina pode perpetuar o comer patológico como forma de compensar a baixa sensibilidade do sistema (WANG *et al.*, 2001).

#### **2.4 Estudos envolvendo ressonância magnética funcional, comportamento alimentar e obesidade**

A avaliação da atividade cerebral baseia-se na premissa de que o disparo neuronal leva a um aumento proporcional do fluxo sanguíneo cerebral. O disparo sináptico requer energia, o que implica em mudanças locais rápidas no fluxo sanguíneo cerebral e fornecimento de oxigênio (ATTWELL *et al.*, 2010). Alterações do fluxo sanguíneo cerebral podem ser medidas através de tomografia por emissão de pósitrons (PET) e ressonância magnética funcional (fMRI). A fMRI é baseada no sinal dependente do nível de oxigenação sanguínea (*blood oxygen level-dependent (BOLD) signal*), descrito pela primeira vez por Ogawa *et al.* (1990). fMRI possibilita a realização de estudos relacionados a determinado evento, nos quais a atividade neuronal transitória pode ser detectada de forma não invasiva, com excelente resolução espacial e temporal, tanto na presença de alguma doença quanto em indivíduos saudáveis (DAGHER, 2012). Atualmente, esse tipo de método tem sido utilizado com frequência para avaliar as atividades neuronais relacionadas ao comportamento alimentar em humanos.

Segundo Carnell *et al.* (2012), o que se observa em um modelo simplificado do comportamento alimentar relacionado à obesidade é a hiperatividade em áreas cerebrais associadas à recompensa, emoção/memória e processamento sensorial/motor e a hipoatividade em áreas responsáveis pela saciedade homeostática e controle cognitivo/atenção, em paradigmas que utilizam a visualização de alimentos, caracterizando um fenótipo de consumo excessivo e obesidade. Este padrão obesogênico de atividade

cerebral é influenciado por fatores genéticos, biológicos e ambientais, assim como pela cognição, emoções e padrões comportamentais persistentes (e pela interação entre essas variáveis). Por exemplo, a exposição crônica a alimentos altamente calóricos e palatáveis pode causar diminuição da ativação das áreas relacionadas à recompensa.

Estudos envolvendo indivíduos com ou sem a presença do polimorfismo DRD2/ANKK1, associado com menor densidade de receptores D2 e sinalização de dopamina atenuada no estriado, observaram que aqueles com a presença do polimorfismo consomem alimentos em excesso como forma de compensar e hipoatividade do estriado dorsal. Esses achados indicam que indivíduos com ativação atenuada do estriado durante o consumo alimentar tem risco de desenvolver obesidade, particularmente aqueles com o risco genético (presença do polimorfismo) (STICE, SPOOR, BOHON e SMALL, 2008).

Ao comparar mulheres com sobrepeso ou obesas que aumentaram mais de 2,5% do IMC em seis meses de seguimento *versus* aquelas com peso estável, Stice *et al.* (2010) observaram uma menor ativação do estriado em resposta à ingestão de 0,5ml de *milkshake* de chocolate naquelas que apresentaram ganho de peso. Estudo semelhante com adolescentes do sexo feminino, envolvendo pistas alimentares e ingestão de 0,5 ml de *milkshake*, também observou menor ativação do estriado nas meninas obesas no momento do consumo (STICE, SPOOR, BOHON, VELDHUIZEN, *et al.*, 2008). Esses resultados estão de acordo com a teoria de que indivíduos com menor ativação cerebral do circuito de recompensa consomem em excesso para compensar esse déficit.

Um componente relacionado ao fenótipo obeso é a restrição dietética. O senso comum leva a crer que os obesos não se comportam de maneira restritiva frente aos alimentos, no entanto, a restrição alimentar pode ser até maior em indivíduos que tentam perder peso. Delparigi *et al.* (2007) relataram que um escore alto de restrição alimentar, avaliado pelo *Three factor eating questionnaire*, em mulheres que reduziram peso com sucesso (IMC de 35

para 25), esteve associado com maior ativação do PFC dorsolateral e menor ativação do OFC ao ingerirem uma refeição líquida após jejum. Entretanto, outro estudo com adolescentes do sexo feminino encontrou uma correlação positiva entre o escore de restrição alimentar e a ativação tanto do PFC dorsolateral como do OFC em resposta a pequenas doses de *milkshake* (BURGER e STICE, 2011). Em conjunto, esses resultados sugerem que a restrição dietética está associada com ativação de áreas associadas ao controle cognitivo. As diferenças observadas na ativação do OFC podem ser atribuídas a um melhor manejo da resposta a pistas alimentares naquelas que obtiveram sucesso na dieta.

Além de estudos envolvendo estímulos externos, a fMRI pode ser útil para avaliar as ativações cerebrais em repouso (*resting state*), ou seja, com o indivíduo acordado mas sem a presença de estímulo/teste. Estudos com enfoque na ativação em repouso costumam avaliar determinadas redes de ativação padrão (*default mode network* – DMN). Kullmann *et al.* (2012) compararam indivíduos obesos e magros com relação às redes de ativação padrão e observaram que os obesos apresentam algumas alterações de conectividade no precuneus, cíngulo anterior e lobo temporal. A conectividade das regiões cerebrais envolvidas com o processamento da recompensa esteve associada com os níveis de insulina, mas não com o IMC. As conectividades no OFC esquerdo e no putamen direito se correlacionaram positivamente com os níveis de insulina em jejum e negativamente com a taxa de sensibilidade à insulina. Estes resultados demonstram que a função cerebral em repouso pode ser influenciada tanto pela obesidade, quanto pelos níveis de insulina, o que sugere que avaliações da fisiologia do cérebro em repouso podem ser importantes para investigar variações em comportamentos relacionados a estes estados metabólicos, como o comportamento alimentar.

### **3 JUSTIFICATIVA**

De acordo com a literatura, indivíduos que sofreram RCIU parecem ser programados para preferir alimentos palatáveis ao longo da vida, além de apresentarem maior risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e síndrome metabólica.

Considerando a prevalência significativa de indivíduos com RCIU na população (em torno de 10%), a caracterização dos comportamentos associados a esta preferência, assim como o entendimento dos mecanismos envolvidos, podem auxiliar tanto na prevenção do surgimento de doenças crônicas por meio de intervenções precoces, quanto no manejo mais adequado das mesmas.

A realização da pesquisa translacional para estudar tais mecanismos permite maior flexibilidade e direcionamento da pesquisa clínica.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo geral

Investigar o efeito da RCIU no comportamento alimentar em animais e humanos, assim como os possíveis mecanismos envolvidos na sua programação.

### 4.2 Objetivos específicos

- Medir o consumo espontâneo de alimento padrão e a preferência por alimento palatável na vida adulta dos animais.
- Avaliar a capacidade de condicionamento à recompensa palatável na vida adulta dos animais, por meio do teste de preferência condicionada por lugar.
- Analisar a fosforilação da enzima TH no NAc de animais adultos no estado basal e em resposta à exposição ao alimento doce.
- Analisar os níveis de receptores D2 no NAc na vida adulta dos animais.
- Descrever variáveis antropométricas e metabólicas de uma amostra clínica (IMC, percentual de gordura corporal e exames bioquímicos) em relação à presença de RCIU.
- Comparar o comportamento alimentar (estilo alimentar e escolha alimentar) entre restritos e não restritos de uma amostra clínica.
- Relacionar o grau de RCIU com mudanças no padrão de conectividade funcional em regiões relacionadas ao processamento de informações relacionadas ao prazer e à recompensa na amostra clínica.

## **5 HIPÓTESE**

Indivíduos que sofreram RCIU apresentam maior consumo/preferência por alimentos palatáveis na vida adulta, o que pode ser explicado em parte por uma disfunção na via dopaminérgica mesocorticolímbica envolvida no circuito de recompensa.

## 6 METODOLOGIA

### 6.1 Estudo experimental

#### 6.1.1 Animais e condições experimentais

Ratas virgens *Sprague Dawley*, com aproximadamente 70 dias de vida, provenientes do Centro Multidisciplinar para Investigação Biológica na Área da Ciência de Animais de Laboratório/CEMIB – UNICAMP, foram selecionadas ao acaso. Para o acasalamento, foram mantidas individualmente em caixas-moradia, confeccionadas em Plexiglas, medindo 45 x 30 x 19 cm, com assoalho recoberto de maravalha, em um ambiente controlado: ciclo claro/escuro de 10/14 horas (luzes acendem às 9:00h e apagam às 19:00h), temperatura de  $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , limpeza das caixas uma vez por semana, ração padrão e água *ad libitum*. O ciclo claro/escuro de 10/14h foi adotado durante esse período do experimento, devido à observação do cuidado materno rotineiramente realizada em nosso grupo de pesquisa, no entanto esses dados não foram incluídos neste estudo. O ciclo estral das ratas foi verificado diariamente, através da visualização em microscopia do material vaginal coletado. Quando em período fértil (proestro), a rata foi colocada junto com um macho de aproximadamente três meses de vida da mesma linhagem. A confirmação do acasalamento foi feita através da visualização de espermatozoides no esfregaço vaginal, sendo considerado esse o dia 1 de gestação. As ratas prenhes foram randomizadas pelo peso corporal e divididas em dois grupos: genitoras que receberam dieta padrão *ad libitum* (Adlib) e genitoras que, a partir do dia 10 de gestação, receberam a mesma dieta das ratas Adlib, mas com restrição de 50% na quantidade (FR50%) (DESAI *et al.*, 2005). Esta restrição foi baseada na média do consumo alimentar diário de

genitoras controles da mesma linhagem, calculada em um estudo prévio (CUNHA, 2013). A dieta das genitoras manteve-se a mesma até o desmame da ninhada.

Nas primeiras 24 horas após o nascimento dos filhotes, eles foram pesados e padronizados em oito por ninhada e passaram pelo processo de adoção cruzada, gerando quatro grupos:

- Adlib\_Adlib: filhotes de genitoras controles adotados por outras genitoras controles.
- FR\_Adlib: filhotes de genitoras desnutridas adotados por genitoras controles.
- Adlib\_FR: filhotes de genitoras controles adotados por genitoras desnutridas.
- FR\_FR: filhotes de genitoras desnutridas adotados por outras genitoras desnutridas.

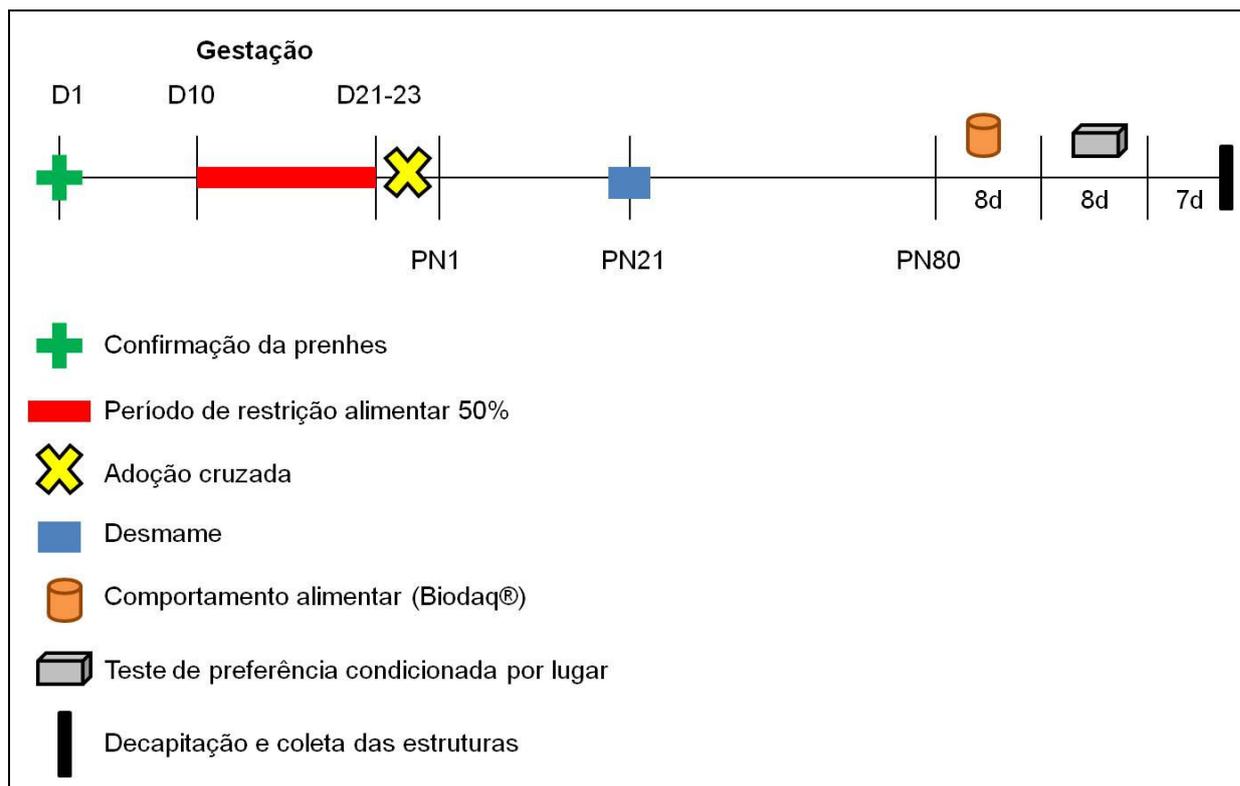
Para evitar a rejeição dos filhotes, o processo de adoção foi realizado com muito cuidado, sendo os filhotes pesados rapidamente e colocados em um recipiente contendo um pouco de maravalha da caixa da genitora adotiva. Somente após terem contato com a maravalha da genitora adotiva é que eles eram colocados na caixa da mesma. Esse processo foi realizado por dois pesquisadores treinados, sempre tendo o cuidado de trocar as luvas entre a manipulação de uma ninhada e outra. Três ninhadas cujas genitoras adotivas rejeitaram os filhotes foram excluídas do estudo.

No dia 21 de vida, os filhotes foram desmamados e separados por sexo em dois a quatro por caixa e mantidos em um ambiente controlado, conforme citado acima, exceto pelo ciclo claro/escuro que passou a ser de 12/12h (luzes acendiam às 7:00h e apagavam às 19:00h).

Sessenta animais, provenientes de 24 ninhadas, foram submetidos aos testes comportamentais que iniciaram em torno do 80º dia de vida. O peso corporal foi mensurado antes dos testes comportamentais e da decapitação, utilizando uma balança da marca Marte® com precisão de 0,01g. Foram utilizados apenas dois animais de cada sexo por ninhada nos experimentos para minimizar o efeito da ninhada. O restante dos animais foi utilizado em

outro projeto do grupo de pesquisa. Todos os testes foram realizados em salas comportamentais aclimatadas na Unidade de Experimentação Animal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (UEA/HCPA). A Figura 3 ilustra a linha de tempo do procedimento experimental e testes comportamentais.

**Figura 3 – Linha do tempo dos experimentos**



### 6.1.2 Comportamento alimentar: consumo de ração padrão e preferência alimentar

Em torno dos 80 dias de vida, os animais foram transferidos para caixas moradia especiais equipadas com um sistema computadorizado (BioDAQ® *Food intake monitoring system*, Research Diets) para a avaliação do consumo de ração padrão e ração palatável. Esse sistema computadorizado de mensuração episódica consiste em caixas-moradia com dois comedouros específicos, nos quais estão conectadas balanças. Os dados registrados pelas

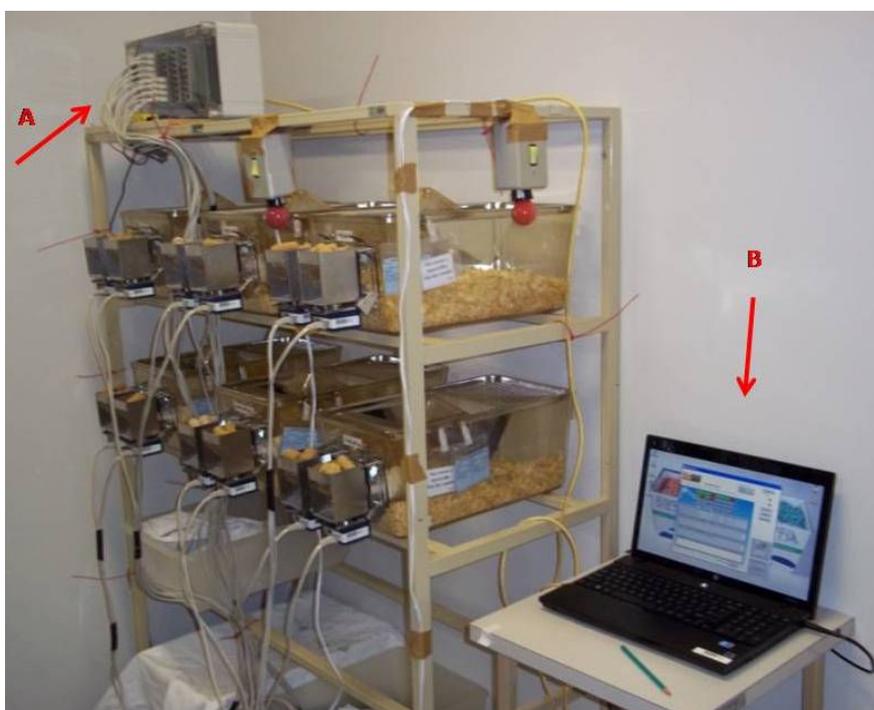
balanças são enviados a uma central, que processa os dados, e posteriormente são armazenados em um computador periférico (Figura 4).

Os pesos dos comedouros são mensurados continuamente (acurácia 0,01 grama) e esta informação é utilizada para detalhar o consumo de ração do animal. O sistema avalia o consumo alimentar em porções (*bouts*) e refeições (*meals*), sendo uma porção definida como mordida ininterruptas ou com um intervalo inferior a 5 segundos entre elas. Um grupo de porções precedido e sucedido por um intervalo igual ou maior que 15 minutos, é definido como uma refeição. Devido ao monitoramento contínuo, esse sistema permite detalhar além da quantidade de ração consumida, o número de porções e refeições, o tamanho das porções e refeições (definido como o consumo em gramas dividido pelo número de porções ou refeições), dentre outras medidas.

Para o experimento, os animais permaneceram individualizados durante oito dias nas caixas-moradia do BioDAQ®. Nos quatro primeiros dias, os animais tinham a sua disposição apenas ração padrão nos dois comedouros, sendo os três primeiros dias considerados como período de habituação, e os dados do quarto dia utilizados para avaliar o consumo habitual de ração padrão. Nos quatro dias subseqüentes, os animais foram submetidos a um paradigma de escolha alimentar tendo disponível em um dos comedouros ração padrão (2,95 kcal/g; 73% de carboidratos, 15% de proteínas, 12% de lipídeos – NUVILAB®) e no outro comedouro ração palatável (4,59 kcal/g; 47% de carboidratos – sendo 20% de sacarose, 25% de proteínas, 23% de lipídeos – Prag Soluções Biociências®, Jaú-SP, Brasil). O índice de preferência pela dieta palatável foi calculado dividindo o consumo calórico proveniente da dieta palatável pelo consumo calórico total (calorias da dieta palatável/calorias da dieta padrão + calorias da dieta palatável). Para evitar possíveis efeitos da neofobia, os animais receberam uma pequena porção de ração palatável dentro da caixa-moradia por dois dias antes de iniciar o paradigma

de escolha alimentar. As rações eram repostas diariamente, momento em que se fazia a limpeza e manutenção do sistema.

**Figura 4 – Sistema computadorizado BioDAQ®, onde se observam as caixas-moradia com dois comedouros, a central de dados (A) e o computador periférico (B).**



Fonte: autor

### 6.1.3 Preferência condicionada por lugar (*Conditioned Place Preference – CPP*)

Após a finalização do teste de consumo alimentar no BioDAQ®, os animais permaneceram individualizados em caixas-moradia normais para o teste de preferência condicionada por lugar. O experimento teve duração de oito dias e foi realizado em um aparato de acrílico que consistia em uma caixa com dois compartimentos, sendo um escuro/preto (21 cm x 35 cm x 41 cm) e outro claro/branco (21 cm x 45 cm x 41 cm), com uma porta removível dividindo os compartimentos (Figura 5). O compartimento branco era iluminado por uma lâmpada, ficando o restante da sala escura. Os animais foram diariamente habituados a sala experimental por 20 minutos antes do início de cada sessão.

No primeiro dia (basal), os ratos foram colocados no aparato por 15 minutos, sem ração palatável disponível, com livre acesso aos dois compartimentos para avaliar a preferência natural pelos diferentes lados, sendo registrado o tempo de permanência em cada um. Os ratos naturalmente têm preferência pelo lado escuro, permanecendo a maior parte do tempo nesse compartimento no primeiro dia de exposição ao aparato. Durante os seis dias subsequentes, os ratos foram colocados alternadamente em um dos compartimentos do aparato, sendo a duração de cada treino de 30 minutos. No compartimento não preferido (lado claro) os ratos receberam 50g de ração palatável, enquanto no outro compartimento não receberam tratamento. No 8º dia (teste), os ratos foram colocados no aparato com livre acesso aos dois compartimentos por 15 minutos, sem ração disponível. O tempo de permanência no compartimento relacionado à ração palatável, assim como os cruzamentos entre os lados foram registrados. Durante os dias do treino e teste os animais permaneceram em restrição alimentar de 20%. A diferença entre os tempos de permanência no compartimento relacionado à ração palatável no 8º e 1º dia mostra se o animal foi condicionado ao lugar devido à presença da ração palatável (ou seja, o animal diminui sua preferência natural pelo lado escuro, condicionando seu comportamento devido ao recebimento da recompensa alimentar no lado não preferido).

**Figura 5 – Aparato utilizado para o teste de preferência condicionada por lugar**



Fonte: autor

#### 6.1.4 Coleta e armazenamento do tecido encefálico

Uma semana após o final dos testes comportamentais, os animais foram decapitados para a dissecação do encéfalo. Uma parte dos animais foi habituada ao alimento doce (Froot Loops®) por quatro dias, para recebê-lo no dia da decapitação. Nesse dia, após 4h de jejum, eles tiveram livre acesso ao alimento doce por 1h, sendo decapitados imediatamente após esta exposição. O restante dos animais foi decapitado imediatamente após jejum de 4h. O encéfalo foi rapidamente removido e congelado por imersão no isopentano e armazenado a  $-80^{\circ}\text{C}$  até as análises.

Posteriormente, os cérebros foram descongelados até  $-20^{\circ}\text{C}$  e, com o auxílio de um atlas da estrutura cerebral do rato (PAXINOS e WATSON, 2007), foram realizados cortes coronais do encéfalo e retirados *punches* do NAc de aproximadamente 1mm de diâmetro. Essas amostras foram armazenadas a  $-80^{\circ}\text{C}$  e utilizadas para a quantificação protéica por *Western blot*.

#### 6.1.5 Western Blot

As amostras do Nac foram homogeneizadas em tampão de lise, adicionado de 1% de inibidores de protease (*Complete*, Roche) e fosfatase (*Phostop*, Roche). As amostras destinadas à quantificação de TH e pTH foram centrifugadas a 5500 rpm durante 1 minuto a  $4^{\circ}\text{C}$  para a extração da porção citosólica. As amostras destinadas à quantificação de receptores D2 passaram por uma centrifugação adicional a 13000 rpm durante 30 minutos a  $4^{\circ}\text{C}$  para obter uma extração citosólica purificada. Parte do sobrenadante (2  $\mu\text{l}$ ) foi utilizada para quantificar a proteína total, utilizando-se um kit BCA com albumina bovina como padrão (*Pierce BCA Protein*, Termo Scientific). Quantidade suficiente do sobrenadante, que continha

30 µg de proteína (quantificação de TH e pTH) ou 40 µg (quantificação de receptores D2), foi incubada com LDS + DTT a 99°C por 3 minutos. Essas amostras e um padrão de peso molecular (*Magic Marker*, Invitrogen) foram submetidos à eletroforese em gel de poliacrilamida (*NUPAGE 4-12% bis-tris gel*, Invitrogen) e, em seguida, transferidos para membranas de nitrocelulose (*Hybond-C*, GE Healthcare). As membranas foram bloqueadas em leite desnatado 5% diluído em tampão *Tris-Base* com 1% de *Tween-20*. Em seguida, as membranas foram incubadas *overnight* com o anticorpo primário. No dia seguinte, foram incubadas por 1h com o anticorpo secundário (*anti-rabbit* 1:2000, Cell Signaling) e, em seguida, reveladas na câmara escura após exposição ao ECL (GE Healthcare). Os seguintes anticorpos primários foram utilizados: TH 1:5000 (*anti-tyrosine hydroxylase*, Sigma-Aldrich, num: T2928), pTH 1:1000 (*anti-phospho tyrosine hydroxylase*, Invitrogen, num: 368600), D2 1:1000 (*anti-dopamine D2 receptor*, Millipore, num: AB5084P). Para comparar os resultados das proteínas de interesse com uma proteína padrão, as membranas foram incubadas *overnight* com o anticorpo primário para β-actina 1:2000 (Sigma-Aldrich) e no dia seguinte com o respectivo secundário (*anti-mouse* 1:2000, Cell Signaling). A intensidade das bandas foi calculada com auxílio do programa ImageJ® (*Research Services Branch, National Institute of Mental Health*, Bethesda, Maryland, USA), disponível gratuitamente *on line*. Os resultados foram expressos como a razão entre as proteínas de interesse e a β-actina. As comparações foram realizadas somente entre amostras da mesma membrana (máximo 15 amostras por membrana), por isso os resultados estão separados por sexo e tratamento (quando houve exposição ao alimento doce).

## 6.2 Estudo clínico

### 6.2.1 Sujeitos

Os adolescentes e adultos jovens que participaram deste estudo são provenientes de uma amostra comunitária selecionada a partir de seis escolas pertencentes à área de atendimento da Unidade Básica de Saúde Santa Cecília. Em 2008, as crianças e adolescentes que estudavam nessas escolas foram convidados para participar do projeto PROTAIA (Avaliação multidimensional e tratamento da ansiedade em crianças e adolescentes), que incluiu avaliação psiquiátrica e nutricional (SALUM *et al.*, 2011). De um total de 242 participantes que completaram a avaliação em 2008, seis foram excluídos por retardo mental e sete por parentesco com outro participante, totalizando 229 elegíveis para participar deste estudo. Planejou-se realizar uma reavaliação mais detalhada em aproximadamente 30% da amostra elegível, considerando que essa coleta configura a quarta etapa de um estudo de seguimento longo (conforme sugerido por BARBIERI *et al.*, 2006). A reavaliação, realizada em 2013/2014, incluiu: (1) diagnóstico psiquiátrico; (2) avaliação antropométrica e do comportamento alimentar; (3) coleta de sangue e saliva para extração do DNA e avaliação bioquímica; (4) avaliação com neuroimagem funcional. Setenta e cinco participantes compareceram à coleta de dados no Centro de Pesquisa Clínica do HCPA (CPC - HCPA) e 43 realizaram a ressonância magnética funcional (fMRI) no Instituto do Cérebro da PUCRS. Até o momento, dados de neuroimagem de 28 indivíduos foram processados e analisados.

O diagnóstico psiquiátrico foi realizado através de dois instrumentos: (1) entrevista semi-estruturada *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version* (K-SADS-PL) (KAUFMAN *et al.*, 1997), realizada com os adolescentes e (2) versão brasileira do instrumento MINI (*International*

*Neuropsychiatric Interview*) (AMORIM, 2000), utilizada nos maiores de 18 anos. Esses instrumentos de pesquisa foram aplicados por estudantes de medicina e psicologia capacitados para tal atividade e revisados por um psiquiatra da infância e adolescência.

A classificação socioeconômica foi baseada nos critérios da ABEP (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa), que classifica a condição socioeconômica conforme pontuação obtida de acordo com a posse de determinados itens e o grau de instrução do chefe da família em: Classe A – 35 a 46; Classe B – 23 a 34; Classe C – 14 a 22; Classe D – 8 a 13 e Classe E – 0 a 7.

### **6.2.2 Classificação da restrição de crescimento intrauterino**

A classificação da RCIU foi baseada no cálculo da razão de crescimento fetal (*Birth Weight Ratio* – BWR), que consiste na divisão do peso ao nascer do indivíduo pela média do peso para a idade gestacional de acordo com uma curva de referência sexo-específica (PEDREIRA *et al.*, 2011). Nas análises em que foi usada a categorização, foram considerados restritos aqueles com BWR <0.85 (KRAMER *et al.*, 1999).

### **6.2.3 Avaliação antropométrica**

A avaliação antropométrica foi realizada no Centro de Pesquisa Clínica do HCPA, no turno da manhã, por pesquisadores capacitados pela autora do estudo. Todas as medidas foram aferidas com os participantes em jejum. A medida de peso foi realizada em uma balança digital eletrônica, com capacidade de 180 kg e precisão de 100 g marca Filizola®. A estatura foi aferida utilizando um estadiômetro fixo com precisão de 1 mm da marca Harpenden®. A circunferência da cintura foi medida utilizando uma fita métrica inelástica e

flexível com precisão de 0,1 cm. Nos adolescentes, a medida foi realizada na parte mais estreita do tronco entre o último rebordo costal e a crista ilíaca (TAYLOR *et al.*, 2000) e, nos adultos, realizada no ponto médio entre o último rebordo costal e a crista ilíaca (Brasil, 2011).

As três medidas foram realizadas em duplicata, sendo adotado o valor médio, e de acordo com a metodologia descrita no manual de orientações para coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: SISVAN (Brasil, 2011).

O percentual de gordura corporal foi avaliado pelo método de bioimpedância elétrica (BIA), utilizando o aparelho de bioimpedância *Biodynamics* modelo 310 e seguindo as recomendações de Kyle *et al.*, (2004). De maneira simplificada, o exame foi realizado em uma maca revestida por material não condutor de eletricidade, em ambiente de temperatura normal (aproximadamente 22°C). Os indivíduos foram orientados a ficarem em posição supino com as pernas e braços separados, evitando o contato com o tronco. O par de eletrodesivos do membro superior foi colocado na mão direita, o primeiro centralizado abaixo da terceira articulação e o outro no começo do punho. O par de eletrodesivos do membro inferior foi posicionado no pé direito, o primeiro entre o segundo e o terceiro dedos e o outro no tornozelo, abaixo da linha imaginária entre os maléolos da tíbia e do perônio. Os resultados foram impressos e anexados ao protocolo do indivíduo.

## **6.2.4 Avaliação do comportamento alimentar**

### **6.2.4.1 Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ)**

O DEBQ é um questionário auto-aplicativo que contém 33 itens e avalia o comportamento alimentar baseado em três subescalas: ingestão emocional (13 itens), ingestão externa (10 itens) e ingestão restritiva (10 itens). As respostas são baseadas em uma escala de

5 pontos, na qual 1 significa “nunca” e 5 “muito frequentemente” (VAN STRIEN *et al.*, 1986) (Anexo A). Um resultado elevado em uma das subescalas implica em uma tendência a reagir aos alimentos (atitude) que se traduz no estilo alimentar. Esse questionário pode ser facilmente preenchido por adolescentes (SNOEK, ENGELS, *et al.*, 2007), foi validado para o português (VIANA e LOURENÇO, 2003), traduzido para a população brasileira (ALMEIDA, LOUREIRO e SANTOS, 2001) e utilizado recentemente em uma amostra de universitárias paulistas (MAGALHÃES e MOTTA, 2012).

#### **6.2.4.2 Teste de escolha alimentar**

Após a coleta de sangue e aferição das medidas antropométricas, realizadas em jejum, os participantes receberam um vale, com valor igual para todos, para a aquisição de um lanche de sua escolha na cafeteria do CPC – HCPA (Figura 6). Os participantes tinham a liberdade de escolher qualquer lanche desde que ficasse dentro do valor fornecido e as escolhas alimentares eram fotografadas (Figura 7). As notas que incluíam detalhadamente os produtos selecionados e os valores gastos foram guardadas e anexadas aos respectivos protocolos. Posteriormente, os valores gastos, as receitas dos lanches não industrializados e as escolhas alimentares foram digitadas em uma planilha de dados do Excel® (Microsoft). A composição nutricional das receitas e dos lanches de cada participante foi calculada com o auxílio de uma tabela de medidas caseiras (PINHEIRO *et al.*, 2005) e da tabela nutricional americana (USDA, 2013).

**Figura 6 – Expositor dos lanches na Cantina do CPC – HCPA.**



Fonte: autor

**Figura 7 – Exemplos de escolhas alimentares.**



Fonte: autor

### **6.2.5 Coleta de sangue, armazenamentos das amostras e análises bioquímicas**

As amostras sanguíneas foram coletadas no início da manhã por um técnico de enfermagem do CPC - HCPA. Os participantes compareceram à coleta em jejum de 12 horas. Conforme rotina do próprio CPC - HCPA, as amostras coletadas foram transportadas em caixas térmicas com gelo para o Laboratório de Análises Clínicas do HCPA, onde foram realizadas as análises bioquímicas. Os níveis de glicose, colesterol total, HDL e triglicerídeos foram determinados pelo método colorimétrico enzimático e os níveis de insulina por quimioluminescência. O LDL foi estimado através da equação de *Friedewald*.

### **6.2.6 Coleta e processamento dos dados de neuroimagem funcional**

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

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

A aquisição das imagens foi realizada em equipamento de 3,0 Tesla (GE Healthcare modelo Signa HDxT), com uso de bobina de crânio de oito canais para recepção do sinal. Foram adquiridas inicialmente imagens estruturais de crânio total em T1, com *voxels* com

resolução isotrópica espacial de 1mm<sup>3</sup>, sendo adquiridas 170 fatias contíguas, com matriz de imagem de 256 x 256 (frequência e fase). Imagens foram do tipo *Inversion Recovery* com TE 2.18ms e TR 6.1ms. A aquisição estrutural foi seguida pela aquisição de imagens funcionais. A ressonância funcional de repouso foi realizada através da aquisição de imagens ecoplanares T2\* (EPI) BOLD, com 26 fatias axiais intercaladas, com uma espessura de corte de 4,0mm e com *gap* de 0,4mm, FOV 240mm x 240mm e tamanho da matriz de 80 x 64, TE 30ms, TR 2000ms, ângulo flip de 90°, com 210 volumes, com um tempo de aquisição de 7 minutos. Durante a ressonância funcional de repouso, os participantes permaneceram de olhos abertos, olhando para um ponto fixo no meio da tela e foram orientados a relaxar e evitar pensar em algo específico. O protocolo de imagem incluiu ainda a aquisição de imagens durante a realização de três tarefas (não discutidas neste trabalho).

As imagens foram pré-processadas usando o programa *Statistical Parametric Mapping* (SPM, v.8, University College London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Primeiramente, as imagens foram convertidas de DICOM (formato do scanner) para o formato Nifti-1 para o processamento. A fim de compensar as diferenças temporais entre as fatias (*slices*), foi realizada a interpolação temporal dos dados (*slice-timing correction*) (HENSON *et al.*, 1999; SLADKY *et al.*, 2011). Depois disso, as imagens foram processadas para corrigir artefatos relacionados ao movimento durante a aquisição. Cada imagem foi transformada a partir de seis parâmetros de transformação de corpo rígido e, então, um modelo autoregressivo de movimento foi aplicado para corrigir mudanças na posição da cabeça (FRISTON *et al.*, 1996). Nenhum participante foi excluído em virtude de movimento excessivo durante a fMRI. As imagens corrigidas foram co-registradas com as imagens anatômicas individuais de alta resolução (ASHBURNER e FRISTON, 1997). As imagens anatômicas em alta resolução foram segmentadas em substância cinzenta, substância branca e líquido cefalorraquidiano (CSF) (ASHBURNER e FRISTON, 2005); as imagens da

substância cinzenta suavizadas foram transformadas em espaço padrão (*standard space*), utilizando uma transformação de 12 parâmetros e modificação quadrática tridimensional de 6 parâmetros (WRIGHT *et al.*, 1995; ASHBURNER e FRISTON, 2000). Os parâmetros para normalização do espaço padrão foram aplicados em ambas as imagens funcionais e anatômicas de cada indivíduo. Após a normalização, os dados funcionais foram suavizados usando filtro gaussiano de 8x8x8mm *Full Width at Half Maximum* (FWHM) para análises estatísticas (MIKL *et al.*, 2008).

As análises de neuroimagem funcional em repouso foram processadas utilizando *CONN functional connectivity toolbox* (WHITFIELD-GABRIELI e NIETO-CASTANON, 2012). Resumidamente, as análises de conectividade foram realizadas por meio da abordagem *seed-driven*, utilizando o córtex-órbita frontal (OFC) direito e esquerdo como pontos de origem (*seed points*). Os sinais da neuroimagem funcional foram filtrados utilizando um filtro temporal para frequências entre 0.01 Hz a 0.08 Hz. Os resíduos dos parâmetros de correção de movimentos foram usados como regressores no modelo da análise. As regiões de interesse (ROIs) – estriado ventral, estriado dorsal, amígdala e córtex pré-frontal medial – foram avaliadas quanto a sua correlação positiva ou anti-correlação com o ponto de origem (OFC) (FOX *et al.*, 2005). As ROIs para os pontos de origem e regiões-alvo foram extraídas do atlas estrutural subcortical *Harvard-Oxford* (DESIKAN *et al.*, 2006). Os escores Z individuais de Fischer do OFC para os ROIs positivamente correlacionados ou anti-correlacionados foram calculados de acordo com Weissenbacher *et al.* (2009).

As ROIs e as análises de suas conectividades foram delineadas a partir de hipóteses geradas após revisão da literatura. Em virtude de indivíduos saudáveis apresentarem conectividade funcional positiva entre o NAc e outras áreas relacionadas à recompensa como o OFC, outras regiões do estriado e a amígdala (DI MARTINO *et al.*, 2008; BARNES *et al.*, 2010), supôs-se que os restritos apresentariam alterações de conectividade entre essas áreas,

conforme demonstrado em estudos com dependentes químicos (LEE *et al.*, 2013) e crianças obesas (BLACK *et al.*, 2014).

### **6.3 Aspectos éticos**

#### **6.3.1 Estudo experimental**

Todos os procedimentos realizados com animais foram aprovados em seus aspectos éticos e metodológicos pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA (GPPG/HCPA) (número do protocolo 12-0353). Os procedimentos foram realizados de acordo com o *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (NIH) e de acordo com as considerações estabelecidas pela Sociedade Brasileira da Ciência em Animais de Laboratório (SBCAL/COBEA) e pela Lei Arouca (Lei nº 11.794 de 8 de outubro de 2008).

#### **6.3.2 Estudo clínico**

A pesquisa clínica foi cadastrada na Plataforma Brasil e aprovada, em seus aspectos éticos e metodológicos, pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA (GPPG/HCPA) (número CAAE 5278112500005327, número do protocolo no GPPG 12-0254), estando em conformidade com as regulamentações vigentes no âmbito da pesquisa envolvendo seres humanos, em especial a Resolução 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, e suas resoluções complementares, além das normas e regulamentos da própria instituição.

Tanto os participantes maiores de 18 anos, quanto os menores de 18 anos e seus respectivos pais ou responsáveis foram informados e esclarecidos acerca dos objetivos da pesquisa e consentiram participar da pesquisa assinando o termo de consentimento livre e esclarecido. Foi garantido o sigilo com relação à identidade, privacidade e confidencialidade dos dados obtidos.

## **6.4 Análises estatísticas**

### **6.4.1 Estudo experimental**

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) e descritos como média  $\pm$  erro padrão da média (EP) ou mediana e amplitude interquartil.

Os dados relacionados ao consumo de ração padrão (habituação e consumo de 24h) foram analisados considerando todos os grupos experimentais (Adlib\_Adlib, FR\_Adlib, Aalib\_FR e FR\_FR). O restante dos dados foi analisado com foco nos dois grupos de interesse: Adlib\_Adlib (controle) e FR\_Adlib (efeito isolado da restrição na gestação), visto que o principal fator em estudo é a RCIU.

Equações de Estimativas Generalizadas (GEE) foram utilizadas para avaliar os dados longitudinais (habituação à ração padrão), utilizando grupo, sexo e tempo como fatores. A ANOVA de duas vias foi utilizada para avaliar os outros desfechos comportamentais (consumo de ração padrão em 24h, índice de preferência alimentar e preferência condicionada por lugar), utilizando grupo e sexo como fatores. Todas as análises de comportamento alimentar foram ajustadas pelo peso corporal e a análise da preferência condicionada por lugar

foi ajustada pelo consumo médio de ração palatável nos treinos e pelo número de cruzamentos no teste. Os testes foram seguidos de *post hoc* de Bonferroni quando indicado.

Os resultados da técnica do *Western Blot* foram analisados separados por sexo e tratamento recebido (basal ou alimento doce) através do teste de *Mann-Whitney*.

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

#### **6.4.2 Estudo clínico**

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 quantitativas foram descritas como média  $\pm$  erro padrão da média (EP) e as variáveis categóricas utilizando as frequências absolutas (n) e relativas (%).

As comparações entre dois grupos foram realizadas através do Teste T de *Student* para as variáveis contínuas e através do Teste Qui-Quadrado para as variáveis categóricas.

Os dados antropométricos, bioquímicos e relacionados à escolha alimentar foram analisados através da ANOVA de duas vias, utilizando o sexo e a RCIU como fatores e o IMC como co-variável.

Modelos de regressão linear simples foram utilizados para avaliar os estilos alimentares (ingestão restritiva, ingestão externa e ingestão emocional), mensurados através do DEBQ. Utilizaram-se como variáveis independentes o sexo, a fase da vida (adolescência: <18 anos; adulto: >18 anos), o IMC e a BWR.

As análises estatísticas da neuroimagem funcional foram realizadas por meio de correlações de Pearson entre as conectividades de regiões de interesse e a razão de crescimento fetal (BWR), assim como comparando as conectividades entre restritos (BWR<0,85) e não restritos através de Teste-T de *Student*. Por limitação do tamanho

amostral, em algumas análises utilizou-se o tercil inferior da distribuição amostral do BWR como critério para definir RCIU. Não mais do que dois *outliers* foram excluídos das análises de neuroimagem funcional (GLASER *et al.*, 2014).

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

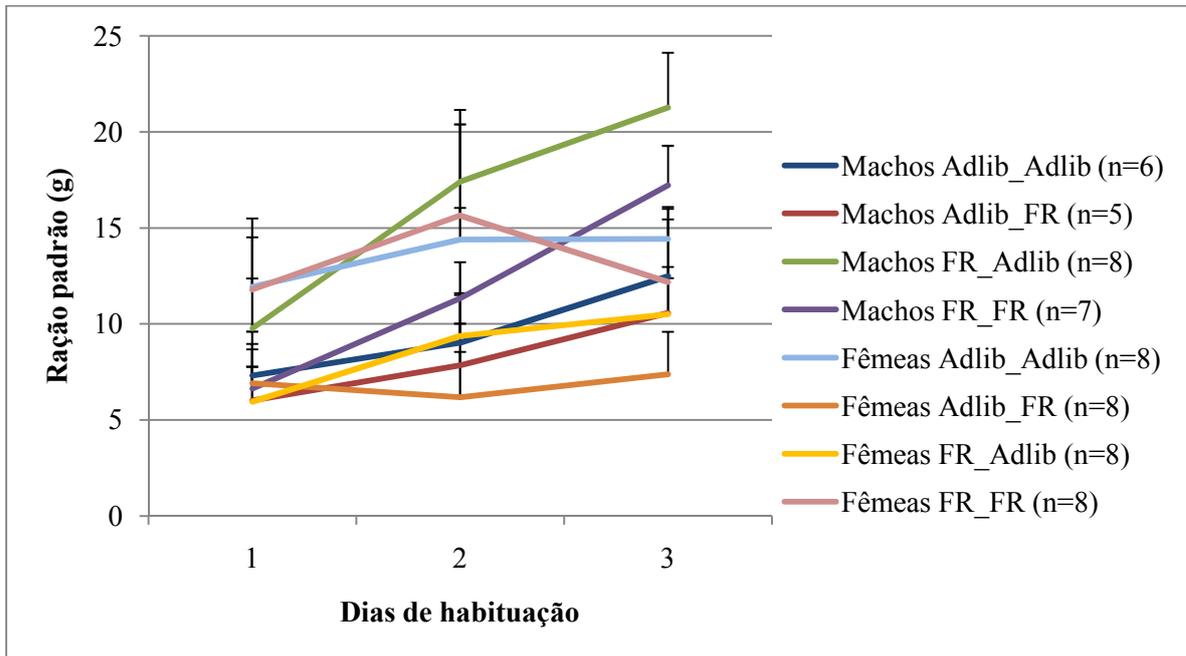
## 7 RESULTADOS

### 7.1 Estudo experimental

#### 7.1.1 Comportamento alimentar: consumo de ração padrão e preferência alimentar

O período de habituação à ração padrão foi analisado através de Equações de Estimativas Generalizadas (GEE) e não foi observada interação significativa entre grupo e tempo (Wald=12,26; gl=6; p=0,056). Observou-se interação entre grupo e sexo (Wald=16,26; gl=3; p=0,001), mostrando que os machos do grupo FR\_Adlib consomem mais ração no período de habituação, comparados aos machos dos grupos Adlib\_Adlib (Bonferroni p=0,024) e Adlib\_FR (Bonferroni p=0,005), e que as fêmeas do grupo Adlib\_Adlib consomem mais do que as fêmeas dos grupos FR\_Adlib (Bonferroni p=0,042) e Adlib\_FR (Bonferroni p=0,009). Também foi encontrada interação entre sexo e tempo (Wald=19,34; gl=2; p<0,001), sendo que os machos habituam mais rápido do que as fêmeas, pois o consumo dos machos já é diferente do dia 1 para o dia 2 (Bonferroni p<0,001), nas fêmeas a diferença só aparece do dia 1 para o dia 3 (Bonferroni p=0,015) (Figura 8).

**Figura 8 – Consumo de ração padrão durante os três dias de habituação. Dados expressos em média  $\pm$  EP.**



Ao analisar o consumo de ração padrão nas 24h subseqüentes à habituação, através da ANOVA de duas vias utilizando grupo e sexo como fatores e o peso corporal como co-variável, não foram observados efeitos isolados nem interações na maioria das variáveis (consumo em gramas, número de porções, tamanho das porções e número de refeições). Houve apenas interação entre grupo e sexo no tamanho a refeição [ $F(3,49)=3,64$ ;  $p=0,019$ ], aparecendo diferença entre os sexos nos grupos FR\_Adlib e FR\_FR, nos quais os machos fizeram refeições maiores (Tabelas 1 e 2).

**Tabela 1 – Caracterização do consumo de ração padrão dos machos (período de 24h)**

<b>Medidas</b>	<b>Adlib_Adlib (n=6)</b>	<b>FR_Adlib (n=8)</b>	<b>Adlib_FR (n=5)</b>	<b>FR_FR (n=7)</b>
Consumo 24h (g)	17,26±4,25	23,83±3,49	21,88±3,25	21,05±2,52
Consumo 24h (kcal)	50,92±12,54	70,30±10,29	64,55±9,59	62,10±7,43
Número de porções	67,11±14,34	79,10±11,79	76,66±10,96	72,30±8,49
Tamanho da porção (g/porção)	0,18±0,069	0,32±0,057	0,29±0,053	0,35±0,041
Número de refeições	9,26±2,05	9,12±1,68	9,07±1,56	8,24±1,21
Tamanho da refeição (g/refeição)*	1,89±0,69	3,22±0,57 <sup>a</sup>	2,81±0,53	2,81±0,41 <sup>a</sup>

ANOVA de duas vias; valores expressos em média ± EP; <sup>a,b</sup>letras diferentes demonstram diferença estatística significativa (p<0,05). Análises ajustadas pelo peso corporal

\*comparar com tabela 2

**Tabela 2 – Caracterização do consumo de ração padrão das fêmeas (período de 24h)**

<b>Medidas</b>	<b>Adlib_Adlib (n=8)</b>	<b>FR_Adlib (n=8)</b>	<b>Adlib_FR (n=8)</b>	<b>FR_FR (n=8)</b>
Consumo 24h (g)	16,04± 2,37	13,34±2,76	10,99±3,02	12,13±3,29
Consumo 24h (kcal)	47,32±6,99	39,53±8,14	32,42±8,91	35,78±9,70
Número de porções	57,48±7,99	46,09±9,33	37,30±10,19	37,91±11,10
Tamanho da porção (g/porção)	0,30±0,039	0,32±0,045	0,33±0,049	0,34±0,054
Número de refeições	7,69±1,14	9,43±1,33	8,28±1,45	11,27±1,58
Tamanho da refeição (g/refeição)*	2,27±0,39	1,42±0,45 <sup>b</sup>	1,36±0,49	1,21±0,54 <sup>b</sup>

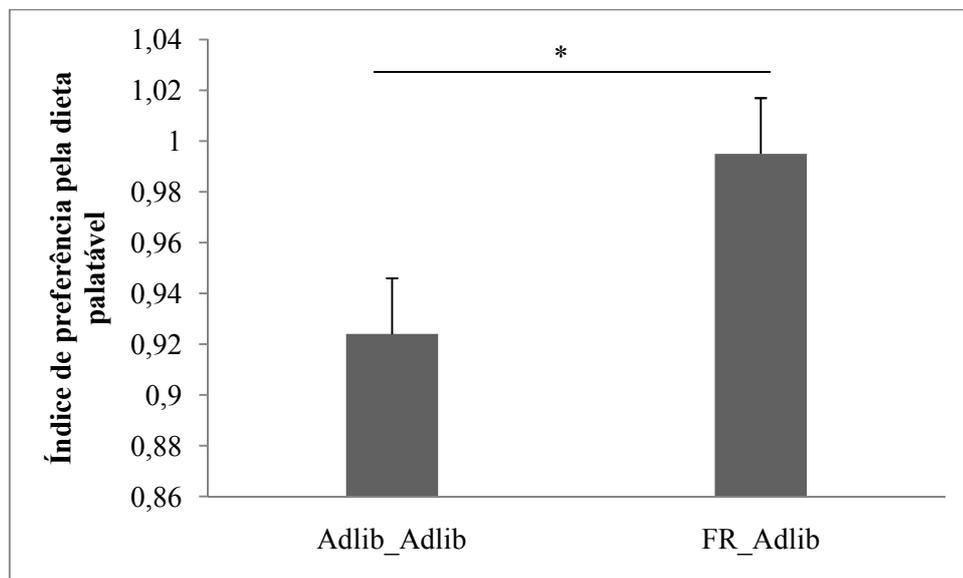
ANOVA de duas vias; valores expressos em média ± EP; <sup>a,b</sup>letras diferentes demonstram diferença estatística significativa (p<0,05). Análises ajustadas pelo peso corporal

\*comparar com tabela 1

Durante o teste de preferência alimentar (exposição simultânea ao alimento palatável e à ração padrão), ao comparar os grupos de interesse (Adlib\_Adlib e FR\_Adlib), através da ANOVA de duas vias, utilizando como fatores o grupo e o sexo, e como co-variável o peso corporal, observou-se um índice de preferência pela dieta palatável mais elevado no grupo

FR\_Adlib ( $1,00 \pm 0,20$ ) comparado ao grupo Adlib\_Adlib ( $0,94 \pm 0,20$ ), considerando todo o período do teste (4 dias) ( $p=0,05$ ). Esse efeito do grupo aparece mais consistente ao se avaliar o ciclo escuro separadamente [ $F(1,27)=4,64$ ;  $p=0,04$ ] (Figura 9). Não houve efeito do sexo [ $F(1,27)=2,66$ ;  $p=0,115$ ], nem interação entre as variáveis [ $F(1,27)=1,44$ ;  $p=0,24$ ].

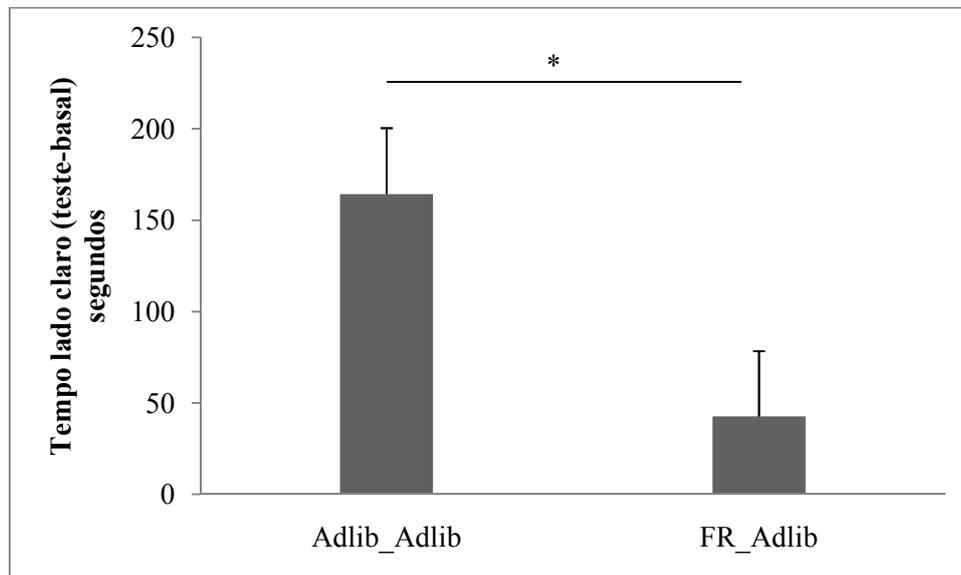
**Figura 9 – Índice de preferência pela dieta palatável no ciclo escuro nos grupos Adlib\_Adlib (n=16) e FR\_Adlib (n=16). Dados expressos em média  $\pm$  EP. ANOVA de duas vias mostrou efeito do grupo (\* $p=0,04$ ).**



### 7.1.2 Preferência condicionada por lugar (*Conditioned Place Preference – CPP*)

Ao avaliar a diferença de permanência no lado claro no dia do teste e no basal, através de ANOVA de duas vias, utilizando como fatores grupo e sexo e como co-variáveis a média de consumo de alimento palatável durante os treinos e o número de cruzamentos no dia do teste, observou-se que os animais do grupo FR\_Adlib condicionaram menos ao lado claro, apresentando um delta (tempo no lado claro no dia do teste – tempo no lado claro no basal) menor [ $F(1,22)=5,80$ ;  $p=0,025$ ] (Figura 10). Não houve efeito do sexo [ $F(1,22)=3,76$ ;  $p=0,065$ ], nem interação entre as variáveis [ $F(1,22)=0,16$ ;  $p=0,69$ ].

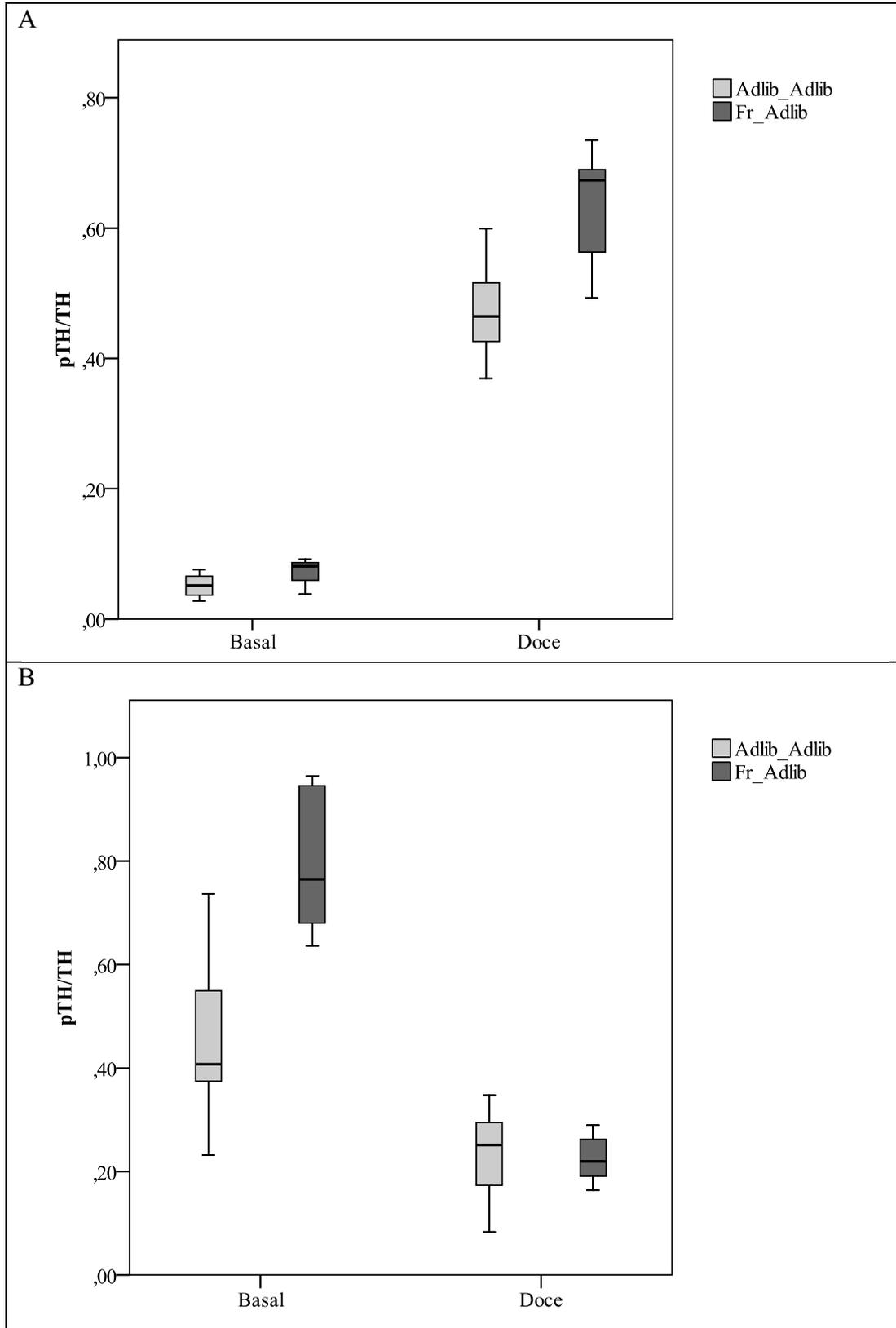
**Figura 10 – Tempo no lado claro (teste-basal) no teste de preferência condicionada por lugar nos grupos Adlib\_Adlib (n=14) e FR\_Adlib (n=14). Dados expressos em média  $\pm$  EP. ANOVA de duas vias mostrou efeito do grupo (\*p=0,025).**



### 7.1.3 Relação entre pTH e TH no NAc

Ao analisar a relação entre pTH e TH nos machos e fêmeas não expostos ao alimento doce (basal) ou expostos ao alimento doce, pelo teste de *Mann-Whitney*, observou-se uma maior relação pTH/TH nos machos FR\_Adlib, tanto no basal (p=0,047), quanto após exposição ao alimento doce (p=0,047). Nas fêmeas, a diferença aparece apenas no basal (p=0,018), estando a relação aumentada nas fêmeas FR\_Adlib (Figura 11).

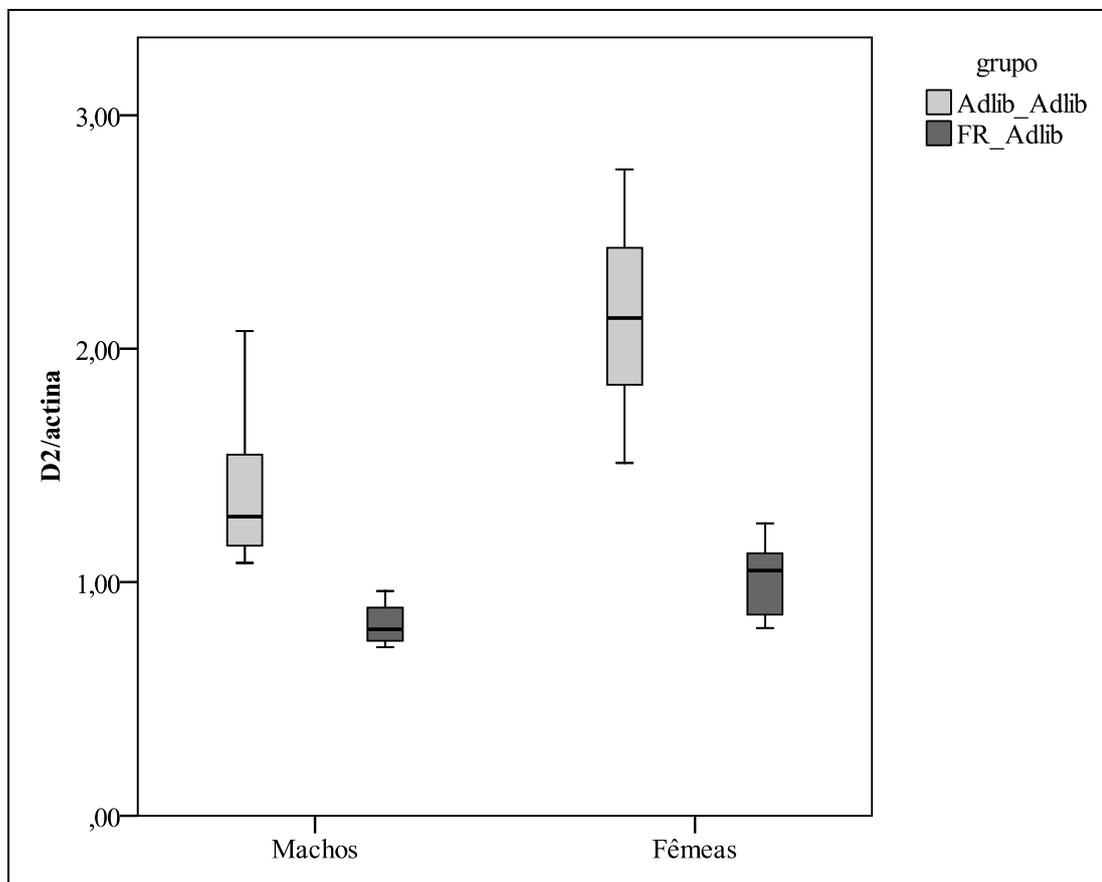
Figura 11 – Relação entre pTH e TH. Machos (A) Adlib\_Adlib basal (n=5), FR\_Adlib basal (n=5), Adlib\_Adlib expostos ao doce (n=5) e FR\_Adlib expostos aos doce (n=5). Fêmeas (B) Adlib\_Adlib basal (n=6), FR\_Adlib basal (n=5), Adlib\_Adlib expostos ao doce (n=5) e FR\_Adlib expostos aos doce (n=6). Dados expressos em mediana e amplitude interquartil. Teste de *Mann-Whitney* mostrou diferença nos machos basal ( $p=0,047$ ) e expostos ao doce ( $p=0,047$ ) e nas fêmeas basal ( $p=0,018$ ).



### 7.1.4 Receptores de dopamina D2 no NAc

Ao comparar os animais FR\_Adlib *versus* Adlib\_Adlib, pelo teste de *Mann-Whitney*, observaram-se menores níveis protéicos do receptor D2 no NAc no grupo FR\_Adlib, tanto nos machos ( $p=0,011$ ), quanto nas fêmeas ( $p=0,003$ ) (Figura 12).

**Figura 12 – Níveis de receptores D2 no NAc de machos Adlib\_Adlib (n=6), machos FR\_Adlib (n=4), fêmeas Adlib\_Adlib (n=7) e fêmeas FR\_Adlib (n=7). Dados expressos em mediana e amplitude interquartil. Teste de *Mann-Whitney*, machos ( $p=0,011$ ), fêmeas ( $p=0,003$ ).**



### 7.2 Estudo clínico

Setenta e cinco sujeitos participaram das avaliações realizadas em 2013. Algumas características dos indivíduos que participaram da avaliação em 2013 e que não participaram

da avaliação em 2013 estão comparadas na tabela 3. Não foram encontradas diferenças significativas, sugerindo que os indivíduos que participaram em 2013 têm características semelhantes aos que não participaram, sendo representativos da amostra de 2008.

**Tabela 3 – Características dos indivíduos que participaram e não participaram da avaliação em 2013.**

	Não participaram		Participaram		Valor <i>p</i>
	(n=167)		(n=75)		
Sexo masculino <sup>a</sup>	48 (28,7%)	n=167	29 (38,7%)	n= 75	0,137
Cor da pele branca <sup>a</sup>	111 (69,4%)	n= 160	49 (66,2%)	n= 74	0,652
Escolaridade materna (≤ 8 anos) <sup>a</sup>	35 (39,8%)	n= 88	14 (30,4%)	n= 46	0,346
Escore ABEP <sup>b</sup>	15,87±0,37	n= 153	16,91±0,66	n= 65	0,146
Peso ao nascer <sup>b</sup>	3140,27±50,74	n= 134	3120,71±68,91	n= 70	0,821
IMC <sup>b</sup>	21,11±0,35	n= 156	21,03±0,45	n= 75	0,884

<sup>a</sup>Qui-quadrado. Dados expressos em freqüências absolutas (n) e relativas (%).

<sup>b</sup>Teste T de *Student*. Dados expressos em média±EP.

A tabela 4 mostra as características dos indivíduos que participaram da coleta em 2013, conforme a presença ou ausência de RCIU. Dos 75 participantes que compareceram à coleta, quatro não souberam informar os dados de nascimento (peso ao nascer e idade gestacional). A amostra não difere quanto ao sexo, cor da pele, escolaridade materna, prevalência de ansiedade, nível sócio-econômico e IMC conforme a presença ou ausência de RCIU. Conforme esperado, o grupo restrito apresenta uma média de peso ao nascer menor em relação aos não-restritos ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 4 – Características da amostra de 2013, conforme presença ou ausência de RCIU.**

	Não restritos		Restritos		Valor <i>p</i>
	(n=56)		(n=15)		
Sexo masculino <sup>a</sup>	22 (39,3%)	n= 56	6 (40,0%)	n=15	1,000
Cor da pele branca <sup>a</sup>	37 (67,3%)	n= 55	11 (73,3%)	n= 15	0,761
Escolaridade materna (≤ 8 anos) <sup>a</sup>	11 (29,7%)	n= 37	3 (33,3%)	n= 9	1,000
Ansiosos <sup>a</sup>	24 (42,9%)	n=56	9 (60,0%)	n=15	0,260
Idade (anos) <sup>b</sup>	17,70±0,32	n=56	17,08±0,60	n=15	0,378
Escore ABEP <sup>b</sup>	16,92±0,68	n= 47	18,39±1,57	n= 15	0,330
Peso ao nascer <sup>b</sup>	3314,46±65,02	n= 56	2457,33±89,63	n= 15	<0,001*
IMC <sup>b</sup>	23,68±0,61	n= 56	21,71±1,10	n= 15	0,136
Escore Z do IMC <sup>b</sup>	0,61±0,15	n= 56	0,03±0,32	n= 15	0,091

<sup>a</sup>Qui-quadrado. Dados expressos em frequências absolutas (n) e relativas (%).

<sup>b</sup>Teste T de *Student*. Dados expressos em média±EP.

### 7.2.1 Avaliação antropométrica e bioquímica

Os dados antropométricos e bioquímicos apresentados na tabela 5 foram analisados através da ANOVA de duas vias, utilizando a RCIU e o sexo como fatores e o IMC como co-variável (exceto para as análises do IMC e da estatura que não foram controladas por nenhuma variável). Observou-se efeito do sexo na estatura [F(1,67)=36,68; p<0,001] e na circunferência da cintura [F(1,66)=25,71; p<0,001], sendo os valores dessas variáveis inferiores no sexo feminino. Houve também efeito do sexo no HDL [F(1,66)=7,82; p=0,007] e no percentual de gordura [F(1,64)=112,1; p<0,001], no entanto nesses casos os valores foram maiores no sexo feminino. Não foram encontrados efeitos isolados ou interações nas demais variáveis: IMC, escore Z do IMC, colesterol total, LDL, triglicérides, glicose e insulina. No entanto, cabe destacar que apesar de estatisticamente não haver efeito da RCIU

no LDL [F(1,66)=3,22; p=0,07], o resultado aponta uma tendência para maiores níveis de LDL nos restritos.

**Tabela 5 – Dados antropométricos e bioquímicos, conforme sexo e presença ou ausência de RCIU.**

Variáveis	Não restritos		Restritos	
	Masculino (n=22)	Feminino (n=34)	Masculino (n=6)	Feminino (n=9)
IMC	22,78±3,97	24,26±0,83	22,19±2,23	21,39±1,20
Escore Z do IMC	0,37±0,25	0,77±0,19	-0,10±0,66	0,11±0,34
Estatura (cm)	175,86±1,71 <sup>a</sup>	161,67±0,91 <sup>b</sup>	169,50±2,28 <sup>a</sup>	160,99±1,79 <sup>b</sup>
CC (cm)	78,79±0,92 <sup>a</sup>	73,44±0,75 <sup>b</sup>	80,31±1,76 <sup>a</sup>	72,71±1,45 <sup>b</sup>
% gordura*	17,03±0,76 <sup>a</sup>	27,25±0,61 <sup>b</sup>	16,76±1,42 <sup>a</sup>	28,43±1,17 <sup>b</sup>
CT (mg/dL)	141,28±5,85	157,49±4,75	154,02±11,20	163,67±9,23
LDL (mg/dL)	84,79±4,46	92,15±3,62	100,74±8,54	98,72±7,04
HDL (mg/dL)	40,08±2,34 <sup>a</sup>	49,54±1,90 <sup>b</sup>	38,34±4,48 <sup>a</sup>	47,09±3,69 <sup>b</sup>
TG (mg/dL)	82,07±8,80	78,99±7,15	74,66±16,86	89,32±13,89
Glicose (mg/dL)	85,62±1,43	82,83±1,16	81,62±2,75	81,81±2,26
Insulina (uU/mL)	14,35±1,29	15,29±1,05	11,15±2,47	13,06±2,03

ANOVA de duas vias; valores expressos em média ± EP; <sup>a,b</sup>letras diferentes demonstram diferença estatística significativa (p<0,05). Análises ajustadas pelo IMC (exceto IMC e estatura).

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; CT: colesterol total; TG: triglicerídeos

\* 2 indivíduos não realizaram a bioimpedância. Não restritos/masc: n=21, Não restritos/fem: n=33

### 7.2.2 Comportamento alimentar

Modelos de regressão linear múltipla foram utilizados para avaliar os estilos alimentares (restritivo, emocional e externo), empregando como variáveis independentes o sexo, a fase da vida (adolescência: <18 anos; adulto: >18 anos), o IMC e a BWR. O IMC e a BWR apareceram como variáveis significativas no modelo para avaliação da ingestão restritiva, mostrando que a restrição alimentar aumenta com a diminuição da BWR (mais

RCIU) e o aumento do IMC (Tabela 6). O sexo apareceu como variável significativa no modelo para avaliação da ingestão emocional ( $B=6,98$ ;  $p=0,025$ ), sendo maior a ingestão emocional no sexo feminino. Na avaliação da ingestão externa nenhuma variável independente mostrou-se significativa.

**Tabela 6 – Modelo de regressão linear múltipla para a variável dependente ingestão restritiva.**

	<b>B</b>	<b>EP</b>	<b>t</b>	<b>Valor p</b>
Constante	11,935	8,99	1,327	0,189
Sexo	3,978	2,48	1,606	0,113
Fase da vida	-0,121	2,77	-0,044	0,965
BWR	-14,483	6,83	-2,122	0,038*
IMC	0,854	0,32	2,703	0,009*

A tabela 7 apresenta a média da composição nutricional dos lanches escolhidos pelos participantes. Os dados foram analisados através da ANOVA de duas vias, utilizando a RCIU e o sexo como fatores e o IMC como co-variável. Foi observado efeito da RCIU apenas no consumo de proteína [ $F(1,65)=3,98$ ;  $p=0,05$ ], aqueles que sofreram RCIU optam por um lanche com menor quantidade de proteína. No entanto, não foram encontradas diferenças no percentual de calorias provindos das proteínas, nem dos carboidratos e lipídeos. Também não foram observados efeitos isolados ou interações nas demais variáveis: quantidade total de calorias e gramas de carboidratos, açúcares, fibras e lipídeos.

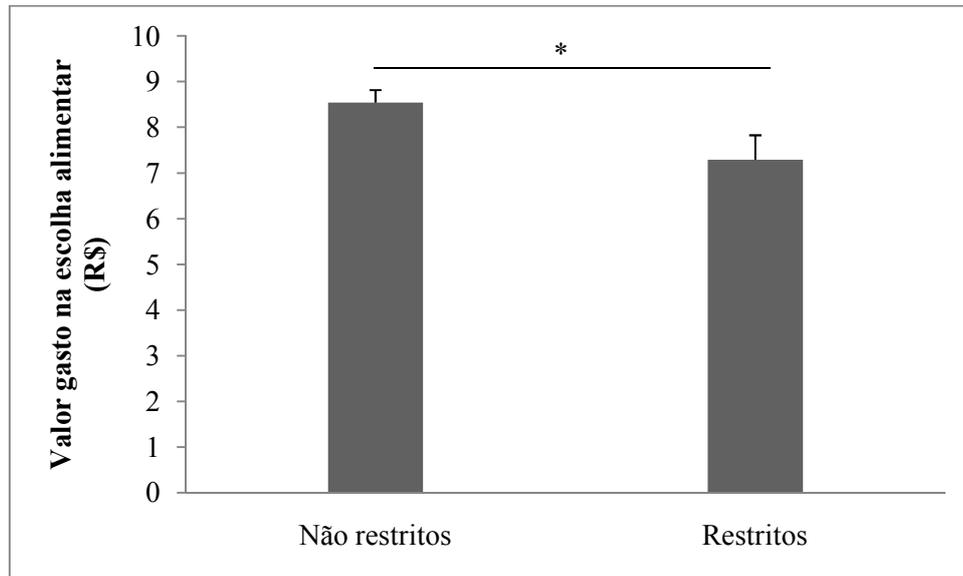
**Tabela 7 – Composição nutricional do lanches escolhidos pelos participantes, conforme sexo e presença ou ausência de RCIU.**

Variáveis	Não restritos		Restritos	
	Masculino (n=21)	Feminino (n=34)	Masculino (n=6)	Feminino (n=9)
Energia (kcal)	567,02±44,35	549,38±35,23	466,38±82,93	481,59±68,30
CHO (g)	71,32±6,13	69,26±4,87	64,74±11,46	61,62±9,44
CHO (% kcal total)	50,71±2,41	51,36±1,92	57,79±4,51	49,27±3,72
Açúcares (g)	29,48±4,77	32,59±3,79	34,91±8,92	26,81±7,34
Fibras (g)	2,66±0,39	2,81±0,31	1,99±0,73	2,54±0,60
PTN (g)	18,44±2,11 <sup>a</sup>	17,43±1,68 <sup>a</sup>	10,49±3,95 <sup>b</sup>	13,75±3,26 <sup>b</sup>
PTN (% kcal total)	12,60±1,08	12,21±0,86	8,79±2,02	11,69±1,66
LIP (g)	23,38±2,14	23,10±1,70	18,51±4,00	20,49±3,30
LIP (% kcal total)	36,98±1,88	37,31±1,49	33,55±3,52	39,67±2,90

ANOVA de duas vias; valores expressos em média ± EP; <sup>a,b</sup>letras diferentes demonstram diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ). Análises ajustadas pelo IMC.  
CHO: carboidrato; PTN: proteína; LIP: lipídeos

Ao analisar o valor gasto por cada participante em sua escolha alimentar, através da ANOVA de duas vias, utilizando a RCIU e o sexo como fatores e o IMC como co-variável, observou-se efeito da RCIU [ $F(1,65)=4,27$ ;  $p=0,043$ ], que mostrou que os restritos gastam menos na compra do seu lanche (Figura 13). Não foi observado efeito do sexo, nem interação entre as variáveis.

**Figura 13 – Valor gasto na escolha alimentar pelos não restritos (n=55) e restritos (n=15). Dados expressos em média  $\pm$  EP. ANOVA de duas vias mostrou efeito do grupo (\*p=0,043).**



### 7.2.3 Neuroimagem funcional – conectividade em repouso

As análises de conectividade cerebral em repouso mostraram-se significativas entre as regiões de interesse (ROIs) (córtex órbito-frontal esquerdo e direito, estriado dorsal, estriado ventral (ou NAc), amígdala e córtex pré-frontal medial). A tabela 8 apresenta os valores médios da conectividade entre ROIs. As figuras 14 e 15 apresentam os esquemas e mapas de conectividade utilizando como ponto de origem o OFC esquerdo e direito.

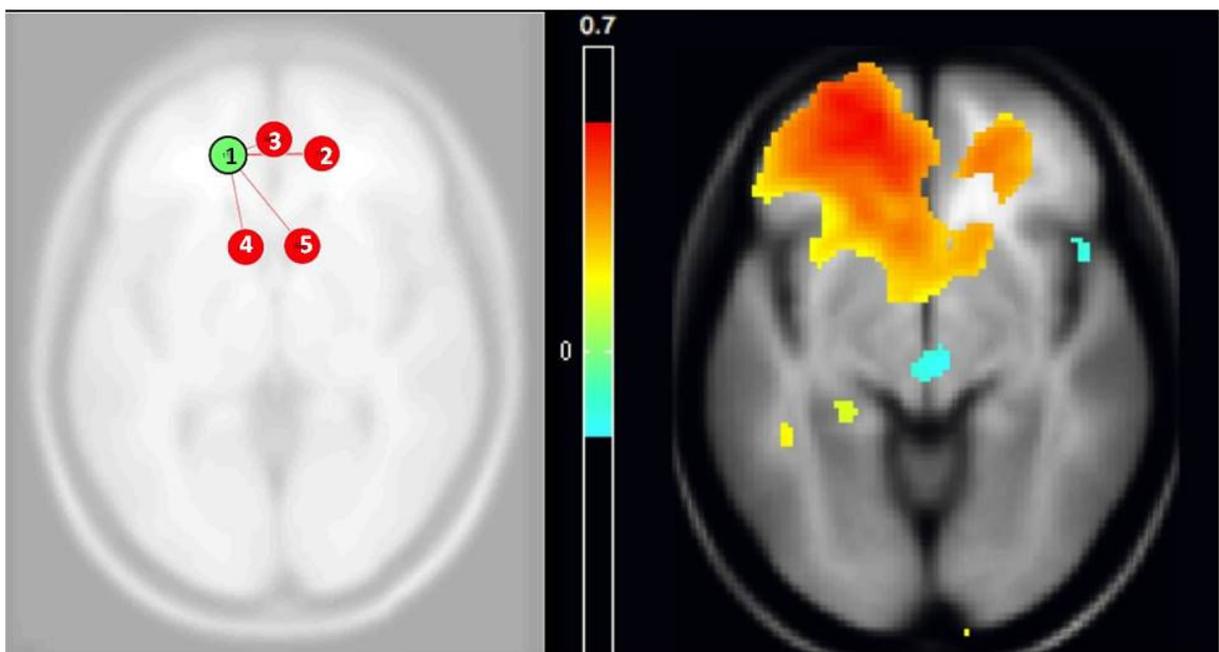
Tabela 8 – Conectividade entre as regiões de interesse (ROIs).

	Conectividade (n=28)
OFC esquerdo x NAc esquerdo	0,19 ± 0,049
OFC esquerdo x NAc direito	0,20 ± 0,048
OFC esquerdo x DS esquerdo	0,04 ± 0,035
OFC esquerdo x DS direito	-0,03 ± 0,042
OFC esquerdo x mPFC	0,18 ± 0,051
OFC direito x NAc esquerdo	0,10 ± 0,043
OFC direito x NAc direito	0,25 ± 0,051
OFC direito x DS esquerdo	0,02 ± 0,036
OFC direito x DS direito	0,07 ± 0,030
OFC direito x AMY esquerda	0,11 ± 0,042
OFC direito x AMY direita	0,14 ± 0,038
OFC direito x mPFC	0,45 ± 0,066

Dados expressos em média ± EP

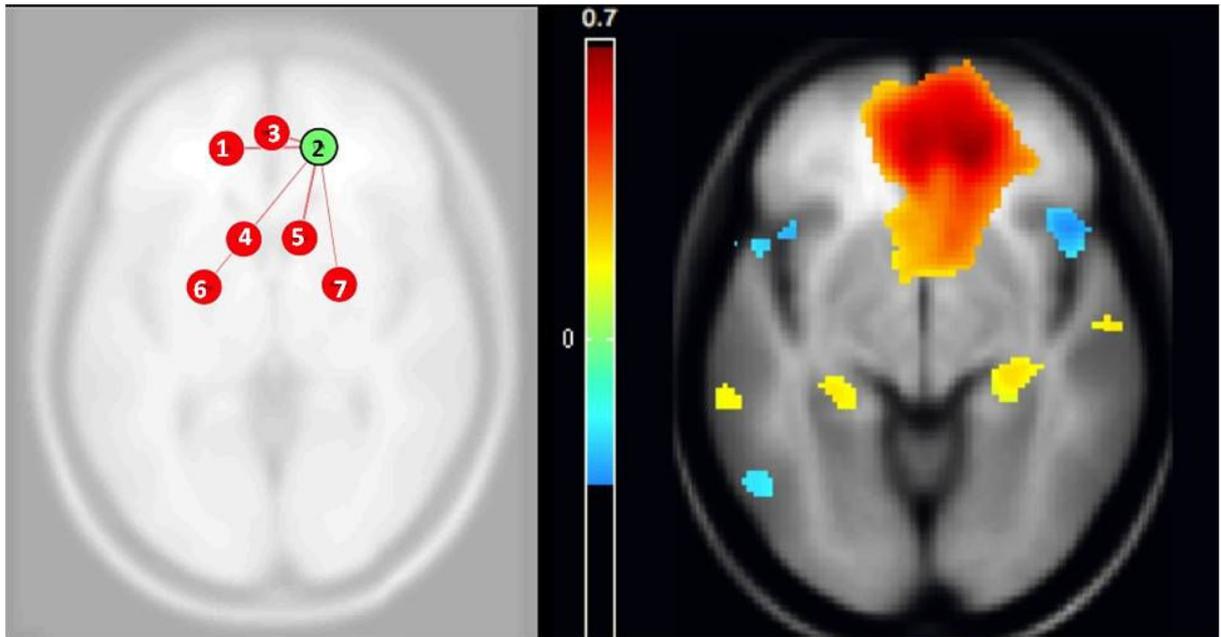
OFC: córtex órbito-frontal; NAc: núcleo acumbens; mPFC: córtex pré-frontal medial; AMY: amígdala; DS: estriado dorsal

Figura 14 – Esquema e mapa de conectividade tendo como ponto de origem o córtex órbito-frontal esquerdo.



1: córtex órbito-frontal esquerdo; 2: córtex órbito-frontal direito; 3: córtex pré-frontal medial; 4: núcleo acumbens esquerdo; 5: núcleo acumbens direito

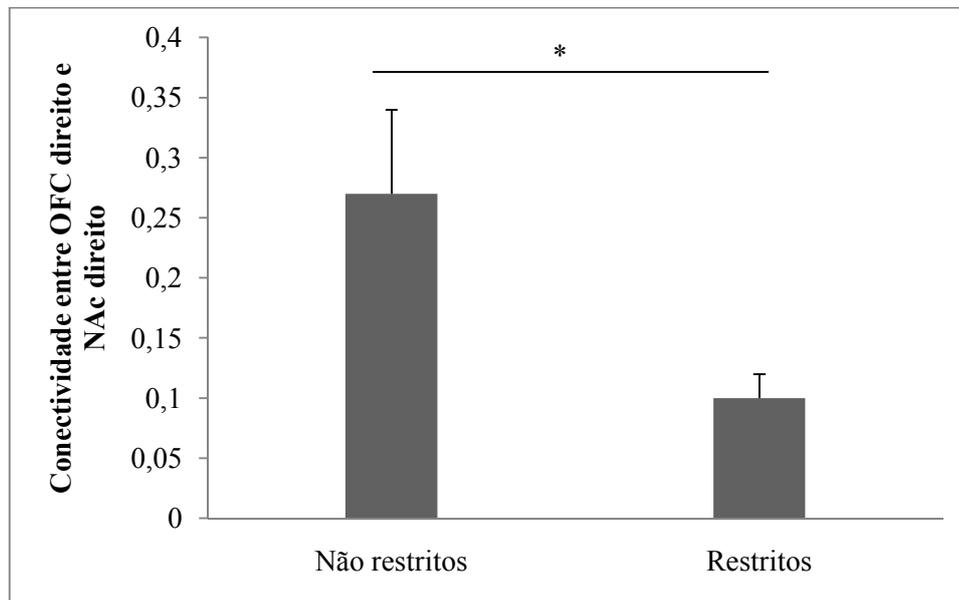
**Figura 15 – Esquema e mapa de conectividade tendo como ponto de origem o córtex órbito-frontal direito.**



1: córtex órbito-frontal esquerdo; 2: córtex órbito-frontal direito; 3: córtex pré-frontal medial; 4: núcleo acumbens esquerdo; 5: núcleo acumbens direito; 6: amígdala esquerda; 7: amígdala direita

Ao comparar indivíduos restritos *versus* indivíduos não restritos com relação às conectividades, observou-se uma menor conectividade nos restritos entre o OFC direito e três ROIs: estriado ventral (ou NAc) direito ( $p=0,033$ ) (Figura 16), amígdala esquerda ( $p=0,029$ ) e estriado dorsal direito ( $p=0,012$ ). As outras conectividades entre as áreas de interesse não foram diferentes entre os grupos (Tabela 9).

**Figura 16 – Conectividade entre o córtex órbito-frontal direito e o estriado ventral (ou NAc) direito em restritos (n=7) e não restritos (n=19). Dados expressos em média ± EP. Teste T de Student (\*p=0,033).**



**Tabela 9 – Conectividade entre o córtex órbito-frontal (esquerdo e direito) e determinadas regiões de interesse em restritos (n=5) e não restritos (n=23).**

	OFC esquerdo	OFC direito
DS esquerdo	Restritos: 0,014 ± 0,061 Não restritos: 0,051 ± 0,041 p=0,700	Restritos: -0,083 ± 0,083 Não restritos: 0,048 ± 0,039 p=0,165
DS direito	Restritos: -0,076 ± 0,091 Não restritos: -0,014 ± 0,047 p=0,582	Restritos: -0,081 ± 0,067 Não restritos: 0,110 ± 0,030 p=0,012*
AMY esquerda	Restritos: -0,125 ± 0,048 Não restritos: 0,042 ± 0,053 p=0,166	Restritos: -0,089 ± 0,054 Não restritos: 0,148 ± 0,046 p= 0,029*
AMY direita	Restritos: 0,021 ± 0,093 Não restritos: -0,061 ± 0,041 p=0,409	Restritos: 0,081 ± 0,045 Não restritos: 0,155 ± 0,045 p=0,467

Teste T de Student. Dados expressos em média±EP (\*p<0,05). Ponto de corte para classificação da RCIU: BWR<0,85. OFC: córtex órbito-frontal; DS: estriado dorsal; AMY: amígdala

As correlações entre a BWR e as conectividades entre o OFC e o córtex pré-frontal medial não se mostraram significativas (Tabela 10).

**Tabela 10 – Correlações entre a razão de crescimento fetal (BWR) e as conectividades entre o OFC e o córtex pré-frontal medial (n=28).**

	<b>BWR</b>	<b>Valor p</b>
OFC esquerdo x mPFC	r = -0,174	0,376
OFC direito x mPFC	r = -0,130	0,511

OFC: córtex órbito-frontal; mPFC: córtex pré-frontal medial; BWR: razão de crescimento fetal

## 8 DISCUSSÃO

Neste trabalho foi possível verificar que a RCIU teve efeito sobre determinados aspectos do comportamento alimentar tanto no estudo experimental quanto no estudo clínico. Além disso, encontrou-se associação entre a RCIU e alterações em alguns componentes do sistema dopaminérgico, sugerindo que esse sistema esteja envolvido nos mecanismos responsáveis pela programação da preferência alimentar de indivíduos que sofreram RCIU. No modelo animal, observou-se maior preferência pela dieta palatável naqueles expostos à RCIU (grupo FR\_Adlib), assim como alterações na fosforilação da TH, menores níveis de receptores D2 no NAc e menor condicionamento à recompensa palatável no teste de preferência condicionada ao lugar. No estudo clínico, encontrou-se que um baixo BWR (indicativo de maior RCIU) e um alto IMC predizem uma maior restrição alimentar (comportamento que aumenta o risco da ocorrência de compulsão alimentar). Também, foi observado que aqueles que sofreram RCIU usaram menor quantidade de um recurso financeiro oferecido para alimentação após um período de jejum. Os dados de neuroimagem funcional sugerem que os restritos apresentam um padrão de conectividade em repouso alterado entre determinadas regiões cerebrais relacionadas à recompensa, como o OFC, o estriado ventral/dorsal e a amígdala.

Nos animais, o consumo de ração padrão avaliado por volta da 12ª semana de vida por um período de 24h, após a habituação ao BioDAQ®, não foi diferente entre os grupos. Observou-se apenas que o tamanho médio da refeição foi maior nos machos dos grupos FR\_Adlib e FR\_FR, quando comparado às fêmeas dos mesmos grupos. As diferenças de tamanho corporal e capacidade gástrica observadas normalmente entre machos e fêmeas podem explicar tal achado. Com relação à quantidade de ração padrão consumida, os resultados estão de acordo com Desai *et al.* (2005) que evidenciaram um maior consumo de

ração padrão nos animais restritos apenas até a 8ª semana de vida (após ajuste das análises pelo peso corporal), depois desse período a diferença desaparece.

No entanto, neste trabalho foram observadas diferenças interessantes no período de habituação ao consumo de ração padrão no aparato BioDAQ®. Apesar de todos os grupos habituarem ao novo ambiente ao longo dos três dias, aumentando o consumo de ração com o passar do tempo, encontrou-se um padrão de habituação diferente entre os animais expostos à RCIU (FR\_Adlib) e os controles (Adlib\_Adlib), sendo que os machos do grupo FR\_Adlib consomem mais ração padrão do que os machos Adlib\_Adlib ao longo do período de habituação. Ao contrário, nas fêmeas o consumo é maior no grupo Adlib\_Adlib comparado ao grupo FR\_Adlib. Esse resultado mostra uma diferença sexo-específica no grupo exposto à RCIU ao encarar um ambiente novo, visto que no consumo de ração padrão pós-habituação essa diferença desaparece. Grissom e Reyes (2013) observaram que camundongos pequenos para a idade gestacional (PIG) (induzido por uma dieta materna pobre em proteínas) são hiperativos no teste claro-escuro, indicando hipersensibilidade ao estresse de um novo ambiente. Eles também observaram menor interação social nesses animais. Segundo os autores, esses achados seriam uma medida indireta de ansiedade aumentada. Neste trabalho, as alterações sexo-específicas observadas no consumo de dieta padrão durante a habituação no grupo restrito poderiam estar associadas a uma diferença na interpretação de dicas ambientais fornecidas pelo ambiente novo, culminando com um maior consumo nos machos e menor consumo nas fêmeas durante esse período de adaptação. Interessantemente, outro estudo do nosso grupo de pesquisa já observou que machos e fêmeas FR\_Adlib se comportam de maneira oposta quando colocados em um ambiente contendo uma roda de corrida, com menor atividade física espontânea em machos e maior em fêmeas quando comparados aos controles (CUNHA, 2013). Dessa forma, constata-se que machos e fêmeas que sofreram RCIU apresentam um padrão peculiar de consumo/gasto energético frente à novidade. Essas

respostas peculiares no ambiente novo podem estar refletindo alterações em sistemas centrais de captação de informação (p. ex.: PFC) e/ou de interpretação de riscos e recompensas (p. ex.: sistema de resposta ao estresse, amígdala, sistema mesolímbico).

Quando expostos simultaneamente ao alimento palatável e à ração padrão, os animais restritos (FR\_Adlib) apresentaram maior preferência pela dieta palatável, avaliada por meio do índice de preferência (calorias da dieta palatável/calorias totais). Esse resultado foi mais consistente no período escuro, momento em que os animais estão mais ativos. Vickers *et al.* (2000) também observaram hiperfagia em animais adultos que sofreram RCIU (modelo baseado na oferta de 30% de uma dieta padrão durante toda a gestação) ao serem expostos a uma dieta hipercalórica. No entanto, este foi o primeiro trabalho a avaliar a preferência alimentar em animais adultos submetidos ao protocolo de RCIU baseado na restrição alimentar de 50% a partir do dia 10 de gestação. A associação entre RCIU e preferência por alimentos palatáveis observada na vida adulta dos animais corrobora alguns resultados descritos em humanos como a preferência por carboidratos em mulheres jovens com história de RCIU (BARBIERI *et al.*, 2009) e a maior ingestão de gorduras em idosos que passaram por desnutrição fetal (LUSSANA *et al.*, 2008).

Ainda com relação à exposição a um alimento palatável, este trabalho avaliou de forma indireta a produção de dopamina no NAc de animais no estado basal e em resposta à exposição ao alimento doce por meio da relação pTH/TH. Os achados mostram que tanto os machos quanto as fêmeas submetidos à RCIU apresentaram uma maior relação pTH/TH no estado basal, quando comparados aos controles do mesmo sexo. Após exposição ao doce, a diferença observada entre os grupos manteve-se apenas nos machos. A interpretação desses resultados aponta que, mesmo sem estímulo (alimento doce), a produção de dopamina está aumentada nos restritos. Este resultado concorda com estudos que observaram maior atividade da enzima TH (MARICHICH, MOLINA e ORSINGHER, 1979) e maior número de

células reativas à TH no VTA (VUCETIC *et al.*, 2010) em animais que sofreram restrição protéica no período perinatal e pré-natal, respectivamente. No entanto, após exposição ao doce, somente os machos restritos mantêm uma maior fosforilação da TH em comparação aos controles, nas fêmeas a diferença entre os grupos desaparece. Uma possível explicação para essa diferença observada entre machos e fêmeas após exposição ao doce seria que, no caso dos machos, ambos os grupos tem uma razão baixa no basal, havendo a possibilidade de detecção do aumento da fosforilação após estímulo (alimento doce). No caso das fêmeas, as quais apresentam uma razão alta já no estado basal (sendo mais alta nas restritas), os valores após exposição ao doce diminuem, supostamente devido a um grande aumento nos níveis de TH. Ou seja, as fêmeas respondem ao doce com aumento de TH, possivelmente chegando a um nível máximo, assim a diferença entre os grupos desaparece. O resultado sugere que se atinge um estado de esgotamento de resposta a esse tipo de estímulo (“efeito-teto”). As diferenças observadas na razão pTH/TH entre os sexos indicam novamente a sexo-especificidade da programação fetal do comportamento alimentar.

De maneira interessante, após encontrar nos restritos maior preferência pelo alimento palatável e maior fosforilação da enzima TH, indicando maior produção de dopamina, esses mesmos animais desenvolveram menos a preferência por lugar tendo como recompensa o alimento palatável. Observou-se que o grupo dos restritos (FR\_Adlib) apresentou um delta (tempo no lado claro no dia do teste - tempo no lado claro no basal) menor quando comparado ao grupo controle (Adlib\_Adlib). Sabe-se que esse tipo de condicionamento é dependente de dopamina, pois estudos que utilizaram camundongos *knock out* para receptores D2 (MALDONADO *et al.*, 1997; CUNNINGHAM *et al.*, 2000) ou administraram antagonistas dos receptores D1 (CERVO e SAMANIN, 1995) e D3 (HACHIMINE *et al.*, 2014) relatam menor condicionamento a determinadas drogas como álcool, morfina e cocaína no CPP.

Considerando os achados da relação pTH/TH e do condicionamento ao alimento palatável no CPP, cabe destacar os resultados obtidos na avaliação dos níveis de receptores D2 no NAc, núcleo importante na regulação dos comportamentos que envolvem recompensa (ROBINSON e BERRIDGE, 2000; KELLEY, 2004). Foram encontrados menores níveis desses receptores nos animais expostos à RCIU, comparados aos controles. Assim como nos estudos citados acima, os animais com menores níveis de D2 no NAc (grupo dos restritos) desenvolveram menos CPP ao alimento palatável. Apesar de não haver um consenso na literatura com relação à importância dos receptores D2 para o condicionamento a determinadas drogas no CPP, visto que alguns estudos demonstraram que a ausência ou o bloqueio dos receptores D2 não impediram o desenvolvimento do CPP à cocaína (SMITH *et al.*, 2002; NAZARIAN *et al.*, 2004; WELTER *et al.*, 2007), neste trabalho, que utilizou como recompensa o alimento palatável, níveis reduzidos dos receptores D2 estiveram associados ao menor desenvolvimento do CPP no grupo dos restritos. Provavelmente a sinalização dopaminérgica nesses animais seja deficiente mesmo na presença de maiores quantidades de dopamina, verificada indiretamente por meio da relação pTH/TH. Especula-se que a maior fosforilação da enzima TH no estado basal seja uma forma dos restritos tentarem compensar a deficiência dos receptores D2, mantendo a sinalização de dopamina mais estimulada. No entanto, observou-se que esse mecanismo não foi suficiente para contrabalançar os menores níveis de receptores D2 e possibilitar um melhor condicionamento ao alimento palatável no CPP.

Apesar de não ter sido mensurada neste trabalho, outro fator que pode ter contribuído para o menor condicionamento dos animais restritos ao CPP é a leptina circulante. Sabe-se que a leptina é capaz de modular/inibir o sistema dopaminérgico mesocorticolímbico (FIGLEWICZ, 2003; FULTON *et al.*, 2006). Estudos já demonstraram que a administração de leptina intraventricular ou periférica é capaz de reduzir o desempenho no CPP em animais

alimentados *ad libitum* (FIGLEWICZ *et al.*, 2004) e em animais sob restrição alimentar (FIGLEWICZ *et al.*, 2001). De maneira interessante, pesquisadores que utilizaram o mesmo modelo animal empregado neste trabalho encontraram que, apesar da hiperfagia, os animais restritos apresentam maiores níveis de leptina comparados aos controles tanto nas primeiras semanas de vida quanto em uma idade mais avançada, sugerindo que os animais sejam resistentes à leptina (DESAI *et al.*, 2005). Portanto, pode ser que os níveis basais elevados de leptina e/ou a sensibilidade alterada às flutuações de leptina contribuam para o menor desenvolvimento de CPP ao alimento palatável nos animais restritos, provavelmente via modulação do sistema dopaminérgico mesocorticolímbico.

Semelhante aos resultados obtidos neste trabalho, Silveira *et al.* (2010) reportaram menor desenvolvimento do CPP ao alimento doce em animais manipulados nos primeiros dias de vida, comparados aos não manipulados. Da mesma forma, eles verificaram alterações no sistema dopaminérgico dos animais manipulados que sugerem redução do metabolismo dopaminérgico no NAc. Juntos estes trabalhos sugerem que o funcionamento do sistema dopaminérgico pode ser programado ainda no período perinatal de forma persistente, ocasionando um padrão de resposta peculiar a uma recompensa alimentar.

Os menores níveis de receptores D2 observados nos animais restritos somados à maior preferência por alimentos palatáveis, concordam com a teoria da “síndrome de deficiência à recompensa” (*reward deficiency syndrome*) derivada de estudos de genética e neuroimagem envolvendo avaliações dos receptores D2 e dos alelos que regulam sua expressão. Segundo alguns desses estudos, indivíduos obesos apresentam uma maior frequência do alelo A1 (polimorfismo Taq1A do gene DRD2) e baixa densidade de receptores D2 no estriado (WANG *et al.*, 2001; MORTON *et al.*, 2006; STICE, SPOOR, BOHON e SMALL, 2008). Pesquisadores especulam que a associação entre obesidade e menores níveis de D2 poderia ser explicada pela presença de um sistema de recompensa pouco sensível, e que esta baixa

sensibilidade seria compensada pelo consumo excessivo de alimentos com alta densidade energética capazes de aumentar os níveis de dopamina (WANG *et al.*, 2004).

Assim como no modelo animal, no estudo clínico foram verificadas alterações no comportamento alimentar dos indivíduos que sofreram RCIU. No teste de escolha alimentar foi observado que os restritos optaram por um lanche com menor quantidade de proteína. Apesar do menor consumo de proteínas, não foram encontradas diferenças na preferência alimentar, visto que os percentuais de calorias provindos dos carboidratos, proteínas e lipídios não diferiram entre os grupos. Os restritos também não optaram por um lanche com maior quantidade de açúcares. Estes achados concordam em parte com o que foi observado por Barbieri *et al.* (2009) ao avaliarem o consumo alimentar de uma população jovem utilizando um questionário de frequência alimentar. Eles relataram um maior consumo de carboidratos em relação às proteínas em mulheres jovens que passaram por RCIU severa. No presente estudo somente foi encontrada uma redução no consumo de proteínas, entretanto o comportamento alimentar foi avaliado por meio da escolha alimentar de um lanche relativamente rápido e com poucas opções de escolha, que pode não ter sido capaz de detectar diferenças mais abrangentes de preferência alimentar. Talvez a utilização de um questionário mais completo como o questionário de frequência alimentar ou o recordatório 24h pudesse mostrar mais diferenças entre os grupos, dados que estarão disponíveis em um futuro próximo. Além disso, todos os indivíduos estavam em jejum de 12 horas ou mais no momento da escolha do lanche, situação que também pode mascarar diferenças mais sutis de preferência alimentar. Propõe-se que o “gostar” (*liking*) é um fator importante para o consumo alimentar dentro de um limiar aceitável de fome; quando esse limiar é ultrapassado, a palatabilidade dos alimentos disponíveis torna-se secundária em relação aos requerimentos energéticos (FINLAYSON, KING e BLUNDELL, 2007). Portanto, o efeito do “gostar”, capaz de afetar a preferência alimentar, pode ter sido sobreposto pelos potentes sinais

homeostáticos neste estudo, uma vez que se observa hiperfagia e aumento do consumo de dieta com alta densidade calórica em situações de jejum prolongado (mais de 12 horas) (BARNES, PRIMEAUX e BRAY, 2008).

Ainda com relação ao comportamento alimentar, as análises de regressão linear mostraram que o escore de ingestão restritiva aumenta com a redução do BWR (aumento da RCIU) e aumento do IMC. O estilo alimentar restritivo se refere à redução intencional no consumo de calorias com o objetivo de perder ou manter o peso (AHERN *et al.*, 2010). De acordo com a teoria da ingestão restritiva, o ato de fazer dieta pode levar ao sobrepeso devido à ocorrência de episódios de compulsão. Ou seja, controlar a alimentação de forma consciente deixa os indivíduos vulneráveis à compulsão alimentar quando ocorre perda do controle, por exemplo, nos momentos de afeto negativo (vivência de sensações negativas) (RUDERMAN, 1986). Estudos prospectivos indicam que indivíduos com altos escores de ingestão restritiva e que sentem insatisfação corporal tem maior risco para apresentar episódios de compulsão alimentar (STICE, 2001; NEUMARK-SZTAINER *et al.*, 2006). Além disso, outros estudos relatam associação positiva entre o IMC e a ingestão restritiva (WARDLE *et al.*, 1992; LLUCH *et al.*, 2000; Snoek, VAN STRIEN, *et al.*, 2007). Os achados deste trabalho inovaram ao indicar, além do ganho de peso, a RCIU como preditora de um estilo alimentar compatível com episódios de compulsão.

Os outros modelos de regressão empregados apontaram o sexo como fator significativo para a ingestão emocional, sendo maior o escore no sexo feminino. O estilo alimentar emocional implica o ato de comer em resposta a estados emocionais, que normalmente flutuam mais nas mulheres. Esse resultado corrobora outros estudos que também observaram que o sexo é mediador da ingestão emocional (LLUCH *et al.*, 2000; BAILLY *et al.*, 2012).

Considerando que a RCIU mostrou-se preditora da ingestão restritiva, cabe discutir os resultados do quanto cada grupo gastou em sua escolha alimentar. Inesperadamente, observou-se que os restritos gastaram menos dinheiro na sua escolha alimentar comparados aos controles. Esse resultado pode ter sido influenciado de forma indireta pelo estilo alimentar restritivo. Outros estudos mostram relação entre a ingestão restritiva e o auto-relato de menor consumo calórico (WARDLE *et al.*, 1992; DE CASTRO, 1995). Apesar do presente trabalho não ter encontrado diferença no consumo calórico entre os grupos, o fato dos restritos terem empregado menos dinheiro em sua escolha alimentar indica uma possível intenção de comer menos. No entanto, provavelmente eles fizeram escolhas alimentares erradas, que mesmo sendo mais baratas, não continham menos calorias. A escolha de alimentos mais baratos, ricos em calorias, mas nutricionalmente pobres reflete o comportamento que vem sendo observado nas populações dos países de renda média/baixa, nos quais as grandes indústrias de alimentos não saudáveis vêm ganhando espaço (STUCKLER *et al.*, 2012).

O fato dos restritos gastarem menos na escolha alimentar também pode ser relacionado aos achados do modelo animal. Os animais restritos apresentaram menores níveis de receptores D2 e condicionaram menos ao lugar na presença de uma recompensa palatável. Parece que os animais apresentam dificuldade de associar o lado claro com a presença da recompensa alimentar, apesar de terem preferência pela dieta palatável (observado no teste de preferência alimentar). Como explicado acima, isso pode ser uma consequência das alterações observadas no sistema dopaminérgico mesolímbico, pois se sabe que o condicionamento realizado através do sabor é dependente de dopamina (SCLAFANI, TOUZANI e BODNAR, 2011). Com isso, pode-se especular que o mesmo esteja acontecendo nos humanos que sofreram RCIU, que parecem não associar o valor monetário à potencial recompensa, já que poderiam gastar mais em alimentos preferidos para ter uma maior sensação de prazer. A avaliação da ativação de determinadas regiões cerebrais (estriado, PFC, amígdala, etc.) frente

a alimentos saborosos ou não poderia auxiliar no entendimento dos mecanismos envolvidos com esse tipo de resposta observada nos restritos. A literatura sugere que diferenças nas respostas neurocomportamentais a pistas condicionadas (p.ex. alimentos) constituem vulnerabilidade para adicção e obesidade (FLAGEL, AKIL e ROBINSON, 2009).

Como discutido nos achados do modelo animal, a leptina pode modular/inibir o sistema dopaminérgico e isso poderia estar influenciando as alterações de comportamento alimentar observadas nos humanos também. Isso já foi descrito por Miller *et al.* (2014) ao observarem associação entre a perda de controle alimentar, avaliada por meio da ocorrência de episódios de compulsão alimentar, e altos níveis de leptina em jejum em uma amostra de crianças e adolescentes.

Apesar de este trabalho ter identificado alterações neurocomportamentais naqueles que sofreram RCIU, tanto nos animais quanto nos humanos, compatíveis com o desenvolvimento de obesidade (menores níveis de receptores D2, preferência por alimentos palatáveis, estilo alimentar restritivo), no estudo clínico não foram verificadas diferenças antropométricas entre os restritos e não restritos. Observou-se um efeito esperado do sexo na estatura, circunferência da cintura e percentual de gordura corporal, sendo que as mulheres apresentaram menor estatura, menor circunferência da cintura e maior percentual de gordura corporal, comparadas aos homens. Esses resultados estão de acordo com outros trabalhos que estudaram populações com faixa etária semelhante e mostraram menor circunferência de cintura e maior percentual de gordura no sexo feminino (MCCARTHY, JARRETT e CRAWLEY, 2001; TURCONI *et al.*, 2006; CARPENTER *et al.*, 2013). Da mesma forma, nessa faixa etária, os restritos não apresentaram resultados bioquímicos diferentes dos não restritos. Houve apenas efeito do sexo no HDL, sendo maiores os níveis dessa lipoproteína nas mulheres, resultado já encontrado em outros estudos (NEVALA *et al.*, 2000; DALLE MOLLE, 2011). Apesar de a literatura descrever alterações antropométricas (RAVELLI *et al.*, 1999; PILGAARD *et al.*,

2011) e bioquímicas (BARKER *et al.*, 1993; DAVIES *et al.*, 2004) compatíveis com o surgimento de síndrome metabólica naqueles que sofreram RCIU, este trabalho não corroborou tais achados, provavelmente devido à população estudada ser ainda jovem (final da adolescência/início da idade adulta). No entanto, apesar de estatisticamente não significativa, observou-se uma tendência para maiores níveis de LDL nos restritos, resultado que seria compatível com o maior risco para o desenvolvimento de síndrome metabólica nesses indivíduos. É possível que alterações metabólicas mais evidentes surjam com o passar dos anos e a exposição acumulada a fatores ambientais adversos, como o consumo excessivo de alimentos ricos em calorias e pobres em nutrientes.

Ainda que este trabalho não tenha avaliado a ativação cerebral frente a alimentos palatáveis ou não palatáveis, foi possível apresentar resultados preliminares da conectividade em repouso entre regiões cerebrais relacionadas ao processamento de recompensa e aprendizado. Conforme citado na revisão da literatura, avaliações da fisiologia do cérebro em repouso podem ser importantes para investigar variações em comportamentos relacionados a determinadas doenças (p.ex. obesidade).

Por exemplo, recentemente Bruce *et al.* (2013) demonstraram que crianças obesas apresentam menor ativação do giro frontal medial bilateralmente ao observar logotipos relacionados a alimentos durante a ressonância magnética funcional, comparadas a crianças de peso normal. Dando seguimento a este estudo, Black *et al.* (2014) descreveram que, já no repouso, as crianças obesas exibem maior conectividade entre o giro frontal medial esquerdo e o OFC esquerdo em relação a crianças não obesas. Os autores discutem que o OFC estaria relacionado com antecipação e avaliação da recompensa relacionada ao alimento palatável (KRINGELBACH e ROLLS, 2004), assim como com o processamento de tarefas com forte carga emocional (OCHSNER e GROSS, 2005). Já o giro frontal medial atuaria no controle cognitivo e resposta inibitória. Logo, a maior conectividade entre essas áreas nas crianças

obesas em repouso sugere uma aferência tônica mais intensa advinda da neurocircuitaria envolvida na avaliação da recompensa sobre regiões do controle inibitório, levando a um menor autocontrole e maior valor atribuído à recompensa, podendo torná-las mais suscetíveis a dicas ambientais alimentares (p.ex. propagandas de alimentos). Neste trabalho, supondo que os indivíduos nascidos com RCIU também sejam mais sensíveis a tais pistas do ambiente, esperava-se encontrar uma correlação negativa entre a BWR e a conectividade entre essas áreas (OFC e giro frontal medial), o que não foi confirmado pelos resultados. No entanto, os dados foram avaliados em uma amostra pequena. Além disso, é importante lembrar que os indivíduos que participaram deste estudo ainda não apresentam obesidade. Considerando o caráter transversal dos estudos de Bruce *et al.* (2013) e Black *et al.* (2014), é possível que as alterações descritas por eles sejam uma consequência e não necessariamente a causa da obesidade naquelas crianças.

O OFC também teria a função de moderar a interação entre o estriado dorsal e ventral (ou NAc). De acordo com o modelo ator-crítico – modelo teórico que explica a interação entre essas três regiões – o estriado dorsal desempenharia o papel de ator, sendo fundamental para o desempenho e atividade motora; e o estriado ventral seria o crítico, importante para o aprendizado e avaliação de recompensas, ficando o OFC responsável por mediar esses papéis (ATALLAH *et al.*, 2007). Dentro deste contexto, Lee *et al.* (2013) avaliaram a conectividade entre OFC, estriado e amígdala em dependentes de álcool frente a um teste de computador que avalia a tomada de decisão. Eles observaram conectividades significativas entre OFC, amígdala, estriado ventral e estriado dorsal no grupo saudável. No entanto, no grupo de dependentes de álcool o OFC só apresentou conectividade significativa com o estriado ventral e essa conectividade não esteve relacionada com o desempenho no teste. Outro estudo envolvendo jovens com história familiar de alcoolismo também identificou alterações de conectividade em repouso entre o NAc e o OFC, havendo menor integração entre essas áreas

naqueles jovens com maior risco para o alcoolismo (CSERVENKA *et al.*, 2014). Portanto, um *feedback* inadequado entre o OFC, estriado ventral (ou NAc) e estriado dorsal, resultaria em forte aprendizado inicial e falha na capacidade de modificação do comportamento (TAKAHASHI, SCHOENBAUM e NIV, 2008), características normalmente observadas entre os dependentes químicos. Considerando as semelhanças comportamentais e neuroquímicas entre o consumo excessivo de alimentos palatáveis/obesidade e a dependência química (VOLKOW e WISE, 2005), e os achados de maior preferência/impulsividade por este tipo de alimento em indivíduos nascidos com RCIU (LUSSANA *et al.*, 2008; BARBIERI *et al.*, 2009; PERALA *et al.*, 2012; SILVEIRA *et al.*, 2012), formou-se a hipótese de que a conectividade entre o OFC e o estriado ventral/dorsal estivesse alterada nestes indivíduos. De fato, observou-se menor conectividade entre o OFC direito e o estriado ventral direito e entre OFC direito e estriado dorsal direito, sugerindo que o padrão de conectividade entre essas áreas nos indivíduos restritos é semelhante ao observado em dependentes de álcool.

Ainda com relação à conectividade entre OFC e amígdala, que foi relatada como ausente entre os dependentes de álcool por Lee *et al.* (2013), a literatura descreve que a conectividade entre regiões pré-frontais e a amígdala está comprometida na esquizofrenia (HOPTMAN *et al.*, 2010). Segundo Anticevic *et al.* (2013), pacientes esquizofrênicos também apresentam conectividade reduzida entre o OFC e a amígdala. De maneira interessante, estes pacientes demonstram déficits em funções executivas e cognições sociais (GRUBER, CHADHA SANTUCCIONE e AACH, 2014), que levam à dificuldade de adaptação às mudanças ambientais e persistência comportamental, semelhante ao que foi descrito acima sobre os dependentes de álcool.

Relembrando, neste trabalho observou-se menor conectividade nos indivíduos restritos entre o OFC e três regiões: amígdala, estriado ventral (ou NAc) e estriado dorsal. Esse padrão de conectividade observado entre os restritos pode estar relacionado com o menor gasto

monetário para obtenção dos alimentos. Ou seja, apesar do valor monetário oferecido ser uma “doação”, indivíduos restritos parecem persistir no comportamento de usar apenas o valor necessário para aquele momento ou no comportamento de poupar, o que possivelmente reflita o valor habitual gasto em um lanche eventual. Esta “persistência comportamental” poderia, portanto, estar relacionada à menor conectividade entre OFC e amígdala e entre OFC e estriado ventral/dorsal observada neste grupo. Além disso, uma interferência entre as atividades cerebrais relacionadas à recompensa e ao controle cognitivo, dificultando a associação entre a potencial recompensa obtida e a ação necessária para obtê-la, os levaria a gastar menos, mesmo sendo permitido gastar mais.

Transferindo tal raciocínio para o modelo animal, alterações na sinalização entre regiões como o OFC, o estriado ventral (ou NAc) e o estriado dorsal poderiam estar relacionadas com maior consumo de alimento palatável observado no BioDAQ® (rápido aprendizado), porém menor capacidade de condicionamento no CPP (falha na capacidade de modificação do comportamento, fazendo-os manter a preferência natural pelo lado escuro). A falta de condicionamento no CPP poderia ainda ser explicada pela menor conectividade entre OFC e amígdala, também relacionada à persistência comportamental, observada em indivíduos restritos neste estudo.

O presente trabalho evidenciou nos dois âmbitos estudados (estudo experimental e clínico) que a RCIU está associada a alterações de comportamento alimentar na vida adulta, promovendo uma interessante abordagem translacional do assunto proposto. Este é considerado um dos pontos fortes do estudo, assim como a consistência do modelo animal de RCIU utilizado, que vem sendo replicado desde 2005 quando foi desenvolvido pelo grupo de pesquisa coordenado pelos professores Mina Desai e Michael G. Ross na Universidade da Califórnia, Los Angeles (UCLA). Dentre os pontos fortes também estão a utilização de um sistema computadorizado capaz de detalhar o consumo alimentar dos animais e a avaliação de

neuroimagem funcional em alguns participantes do estudo clínico. Apesar disso, este estudo tem algumas limitações. Nem todos os dados de peso ao nascer foram confirmados na caderneta de saúde da criança, embora estudos demonstrem que a memória materna é confiável para dados como o peso ao nascer, mesmo numa amostra de adolescentes (BURNS *et al.*, 1987; CASEY *et al.*, 1992). Também, o pequeno tamanho amostral pode ter diminuído o poder das análises, impossibilitando a observação de determinadas diferenças entre os grupos. Além disso, o consumo alimentar poderia ter sido avaliado por meio de um instrumento mais completo como o questionário de frequência alimentar, apesar do teste de escolha alimentar ser uma medida do consumo real numa situação corriqueira e plausível, sendo provavelmente fidedigno para retratar o consumo alimentar nesta situação. No estudo experimental, o ciclo estral das fêmeas não foi acompanhado durante os testes comportamentais, embora a maioria dos testes durasse mais de quatro dias, englobando todas as fases do ciclo. Apesar das limitações, foi possível encontrar semelhanças nos efeitos da RCIU entre as duas espécies, o que reforça a validade do estudo.

## 9 CONCLUSÃO

Neste trabalho foi possível verificar, no estudo experimental, que a RCIU esteve associada à preferência pela dieta palatável, assim como alterações na fosforilação da TH, menores níveis de receptores D2 no NAc e menor condicionamento à recompensa palatável no teste de preferência condicionada ao lugar. No estudo clínico, encontrou-se que um baixo BWR (indicativo de maior RCIU) e um alto IMC predizem uma maior restrição alimentar (comportamento que aumenta o risco da ocorrência de compulsão alimentar). Também, foi observado que aqueles que sofreram RCIU usaram menor quantidade de um recurso financeiro oferecido no teste de escolha alimentar, após um período de jejum. Os dados de neuroimagem funcional sugerem que os restritos apresentam um padrão de conectividade em repouso alterado entre determinadas regiões cerebrais relacionadas à recompensa, como o OFC, o estriado ventral/dorsal e a amígdala.

Portanto, foi possível verificar que a RCIU teve efeito sobre o comportamento alimentar tanto no estudo experimental quanto no estudo clínico. As alterações observadas no sistema dopaminérgico dos animais que sofreram RCIU indicam que esse sistema estaria envolvido na programação da preferência alimentar. Além disso, o padrão de conectividade em repouso observado nos indivíduos restritos sugere que alterações em determinadas regiões do sistema de recompensa poderiam estar associadas com mudanças no comportamento alimentar.

Interessantemente, apesar de este trabalho ter identificado alterações neurocomportamentais naqueles que sofreram RCIU já associadas à obesidade em outros estudos, não foi encontrado maior IMC no grupo dos restritos. Com isso, sugere-se que a programação do comportamento alimentar ocorra intra-útero e não em decorrência de alterações metabólicas significativas, que poderiam influenciar de maneira secundária o

comportamento alimentar. Ou seja, as alterações neurocomportamentais observadas antecedem temporalmente o estabelecimento da obesidade, tendo um papel importante no desenvolvimento desta doença e suas conseqüências metabólicas nesses indivíduos.

Sendo assim, este trabalho conseguiu apontar que os indivíduos que sofreram RCIU apresentam determinados comportamentos de risco para o desenvolvimento de obesidade e suas comorbidades. O conhecimento destes comportamentos e os mecanismos envolvidos no surgimento dos mesmos podem auxiliar na elaboração de políticas de prevenção específicas para esse grupo de risco.

## 10 REFERÊNCIAS

- AHERN, A. L. et al. Relation of dietary restraint scores to cognitive biases and reward sensitivity. **Appetite**, v. 55, n. 1, p. 61-8, Aug 2010. ISSN 0195-6663. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2010.04.001> >.
- ALEXANDER, G. R. et al. A United States national reference for fetal growth. **Obstet Gynecol**, v. 87, n. 2, p. 163-8, Feb 1996. ISSN 0029-7844 (Print)0029-7844. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00386-x](http://dx.doi.org/10.1016/0029-7844(95)00386-x) >.
- ALMEIDA, G. A. N.; LOUREIRO, S. R.; SANTOS, J. E. Obesidade mórbida em mulheres – estilos alimentares e qualidade de vida. **Arch Latinoam Nutr**, v. 51, n. 4, p. 359-65, 2001.
- AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 22, n. 3, p. 106-115, 2000.
- ANTICEVIC, A. et al. Amygdala Connectivity Differs Among Chronic, Early Course, and Individuals at Risk for Developing Schizophrenia. **Schizophr Bull**, Dec 22 2013. ISSN 0586-7614. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbt165> >.
- ASHBURNER, J.; FRISTON, K. Multimodal image coregistration and partitioning--a unified framework. **Neuroimage**, v. 6, n. 3, p. 209-17, Oct 1997. ISSN 1053-8119 (Print)1053-8119. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.1997.0290> >.
- ASHBURNER, J.; FRISTON, K. J. Voxel-based morphometry--the methods. **Neuroimage**, v. 11, n. 6 Pt 1, p. 805-21, Jun 2000. ISSN 1053-8119 (Print)1053-8119. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2000.0582> >.
- \_\_\_\_\_. Unified segmentation. **Neuroimage**, v. 26, n. 3, p. 839-51, Jul 1 2005. ISSN 1053-8119 (Print)1053-8119. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.018> >.
- ATALLAH, H. E. et al. Separate neural substrates for skill learning and performance in the ventral and dorsal striatum. **Nat Neurosci**, v. 10, n. 1, p. 126-31, Jan 2007. ISSN 1097-6256 (Print)1097-6256. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nn1817> >.
- ATTWELL, D. et al. Glial and neuronal control of brain blood flow. **Nature**, v. 468, n. 7321, p. 232-43, Nov 11 2010. ISSN 0028-0836. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nature09613> >.
- AYRES, C. et al. Intrauterine growth restriction and the fetal programming of the hedonic response to sweet taste in newborn infants. **Int J Pediatr**, v. 2012, p. 657379, 2012. ISSN 1687-9759 (Electronic)1687-9740 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1155/2012/657379> >.
- BAIK, J. H. Dopamine signaling in reward-related behaviors. **Front Neural Circuits**, v. 7, p. 152, 2013. ISSN 1662-5110. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3389/fncir.2013.00152> >.

BAILLY, N. et al. The Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ). Assessment of eating behaviour in an aging French population. **Appetite**, v. 59, n. 3, p. 853-8, Dec 2012. ISSN 0195-6663. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2012.08.029> >.

BALDO, B. A. et al. Effects of selective dopamine D1 or D2 receptor blockade within nucleus accumbens subregions on ingestive behavior and associated motor activity. **Behav Brain Res**, v. 137, n. 1-2, p. 165-77, Dec 2 2002. ISSN 0166-4328 (Print)0166-4328. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

BARBIERI, M. A. et al. Health in early adulthood: the contribution of the 1978/79 Ribeirão Preto birth cohort. **Braz J Med Biol Res**, v. 39, n. 8, p. 1041-55, Aug 2006.

BARBIERI, M. A. et al. Severe intrauterine growth restriction is associated with higher spontaneous carbohydrate intake in young women. **Pediatr Res**, v. 65, n. 2, p. 215-20, Feb 2009. ISSN 1530-0447 (Electronic)0031-3998 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e31818d6850> >.

BARKER, D. J. The fetal origins of type 2 diabetes mellitus. **Ann Intern Med**, United states, v. 130, n. 4 Pt 1, p. 322-4, 1999. ISSN 0003-4819 (Print)0003-4819 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

\_\_\_\_\_. The developmental origins of chronic adult disease. **Acta Paediatr Suppl**, v. 93, n. 446, p. 26-33, Dec 2004. ISSN 0803-5326 (Print)0803-5326 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

\_\_\_\_\_. Adult consequences of fetal growth restriction. **Clin Obstet Gynecol**, United States, v. 49, n. 2, p. 270-83, 2006. ISSN 0009-9201 (Print)0009-9201 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

BARKER, D. J. et al. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. **Int J Epidemiol**, v. 31, n. 6, p. 1235-9, Dec 2002. ISSN 0300-5771 (Print)0300-5771. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

\_\_\_\_\_. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. **Bmj**, v. 307, n. 6918, p. 1524-7, Dec 11 1993. ISSN 0959-8138 (Print)0959-535x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

\_\_\_\_\_. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. **N Engl J Med**, v. 353, n. 17, p. 1802-9, Oct 27 2005. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa044160> >.

\_\_\_\_\_. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. In: (Ed.). **Lancet**. England, v.2, 1989. p.577-80. ISBN 0140-6736 (Print) 0140-6736 (Linking).

BARNES, K. A. et al. Identifying Basal Ganglia divisions in individuals using resting-state functional connectivity MRI. **Front Syst Neurosci**, v. 4, p. 18, 2010. ISSN 1662-5137. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3389/fnsys.2010.00018> >.

BARNES, M. J.; PRIMEAUX, S. D.; BRAY, G. A. Food deprivation increases the mRNA expression of micro-opioid receptors in the ventral medial hypothalamus and arcuate nucleus. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 295, n. 5, p. R1385-90, Nov 2008. ISSN 0363-6119 (Print)0363-6119. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00030.2008> >.

BEAULIEU, J. M.; GAINETDINOV, R. R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. **Pharmacol Rev**, v. 63, n. 1, p. 182-217, Mar 2011. ISSN 0031-6997. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1124/pr.110.002642> >.

BELLO, E. P. et al. Cocaine supersensitivity and enhanced motivation for reward in mice lacking dopamine D2 autoreceptors. **Nat Neurosci**, v. 14, n. 8, p. 1033-8, Aug 2011. ISSN 1097-6256. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nn.2862> >.

BERGLUND, E. D. et al. Direct leptin action on POMC neurons regulates glucose homeostasis and hepatic insulin sensitivity in mice. **J Clin Invest**, v. 122, n. 3, p. 1000-9, Mar 1 2012. ISSN 0021-9738. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1172/jci59816> >.

BERRIDGE, K. C. Food reward: brain substrates of wanting and liking. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 20, n. 1, p. 1-25, 1996. ISSN 0149-7634 (Print)0149-7634. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

\_\_\_\_\_. 'Liking' and 'wanting' food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. **Physiol Behav**, v. 97, n. 5, p. 537-50, Jul 14 2009. ISSN 0031-9384. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.044> >.

BERRIDGE, K. C.; KRINGELBACH, M. L. Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 199, n. 3, p. 457-80, Aug 2008. ISSN 0033-3158 (Print)0033-3158. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-008-1099-6> >.

BERRIDGE, K. C.; ROBINSON, T. E. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? **Brain Res Brain Res Rev**, v. 28, n. 3, p. 309-69, Dec 1998. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

BERRIDGE, K. C.; ROBINSON, T. E.; ALDRIDGE, J. W. Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. **Curr Opin Pharmacol**, v. 9, n. 1, p. 65-73, Feb 2009. ISSN 1471-4892 (Print)1471-4892. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.014> >.

BERTHOUD, H. R. Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? **Curr Opin Neurobiol**, v. 21, n. 6, p. 888-96, Dec 2011. ISSN 0959-4388. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2011.09.004> >.

BERTHOUD, H. R.; MORRISON, C. The brain, appetite, and obesity. **Annu Rev Psychol**, v. 59, p. 55-92, 2008. ISSN 0066-4308 (Print)0066-4308. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093551> >.

BLACK, W. R. et al. Tonic hyper-connectivity of reward neurocircuitry in obese children. **Obesity (Silver Spring)**, Mar 14 2014. ISSN 1930-7381. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/oby.20741> >.

BODNAR, R. J. et al. General, mu and kappa opioid antagonists in the nucleus accumbens alter food intake under deprivation, glucoprivic and palatable conditions. **Brain Res**, v. 700, n. 1-2, p. 205-12, Nov 27 1995. ISSN 0006-8993 (Print)0006-8993. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

BOSTON, B. A. et al. Independent and additive effects of central POMC and leptin pathways on murine obesity. **Science**, v. 278, n. 5343, p. 1641-4, Nov 28 1997. ISSN 0036-8075 (Print)0036-8075. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

BOTERO, D.; LIFSHITZ, F. Intrauterine growth retardation and long-term effects on growth. **Curr Opin Pediatr**, v. 11, n. 4, p. 340-7, Aug 1999. ISSN 1040-8703 (Print)1040-8703. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

BRASIL. **Orientações para coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: norma técnica do sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRUCE, A. S. et al. Brain responses to food logos in obese and healthy weight children. **J Pediatr**, v. 162, n. 4, p. 759-764.e2, Apr 2013. ISSN 0022-3476. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.10.003> >.

BURGER, K. S.; STICE, E. Relation of dietary restraint scores to activation of reward-related brain regions in response to food intake, anticipated intake, and food pictures. **Neuroimage**, v. 55, n. 1, p. 233-9, Mar 1 2011. ISSN 1053-8119. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.009> >.

BURNS, T. L. et al. Mothers remember birthweights of adolescent children: the Muscatine Ponderosity Family Study. **Int J Epidemiol**, v. 16, n. 4, p. 550-5, Dec 1987.

CARNELL, S. et al. Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions. **Obes Rev**, v. 13, n. 1, p. 43-56, Jan 2012. ISSN 1467-7881. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00927.x> >.

CARPENTER, C. L. et al. Body fat and body-mass index among a multiethnic sample of college-age men and women. **J Obes**, v. 2013, p. 790654, 2013. ISSN 2090-0708. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1155/2013/790654> >.

CASEY, R. et al. Obstetric and perinatal events: the accuracy of maternal report. **Clin Pediatr (Phila)**, v. 31, n. 4, p. 200-4, Apr 1992.

CERVO, L.; SAMANIN, R. Effects of dopaminergic and glutamatergic receptor antagonists on the acquisition and expression of cocaine conditioning place preference. **Brain Res**, v. 673, n. 2, p. 242-50, Mar 6 1995. ISSN 0006-8993 (Print)0006-8993. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

CETIN, I.; MANDO, C.; CALABRESE, S. Maternal predictors of intrauterine growth restriction. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 16, n. 3, p. 310-9, May 2013. ISSN 1363-1950. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e32835e8d9c> >.

CHEN, H. et al. Maternal and postnatal overnutrition differentially impact appetite regulators and fuel metabolism. **Endocrinology**, v. 149, n. 11, p. 5348-56, Nov 2008. ISSN 0013-7227 (Print)0013-7227. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1210/en.2008-0582> >.

CONE, R. D. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. **Nat Neurosci**, v. 8, n. 5, p. 571-8, May 2005. ISSN 1097-6256 (Print)1097-6256. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nn1455> >.

CONE, R. D. et al. The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 25 Suppl 5, p. S63-7, Dec 2001. ISSN 0307-0565 (Print)0307-0565. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0801913> >.

CORSTIUS, H. B. et al. Effect of intrauterine growth restriction on the number of cardiomyocytes in rat hearts. **Pediatr Res**, v. 57, n. 6, p. 796-800, Jun 2005. ISSN 0031-3998 (Print)0031-3998. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1203/01.pdr.0000157726.65492.cd> >.

CSERVENKA, A. et al. Resting state functional connectivity of the nucleus accumbens in youth with a family history of alcoholism. **Psychiatry Res**, v. 221, n. 3, p. 210-9, Mar 30 2014. ISSN 0165-1781. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychresns.2013.12.004> >.

CUNHA, F. S. **Similaridades nas desigualdades - um modelo animal para o estudo da vulnerabilidade ao sedentarismo**. 2013. (Dissertação - Mestrado). Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, UFRGS

CUNNINGHAM, C. L. et al. Ethanol-conditioned place preference is reduced in dopamine D2 receptor-deficient mice. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 67, n. 4, p. 693-9, Dec 2000. ISSN 0091-3057 (Print)0091-3057. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

DAGHER, A. Functional brain imaging of appetite. **Trends Endocrinol Metab**, v. 23, n. 5, p. 250-60, May 2012. ISSN 1043-2760. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2012.02.009> >.

DALLE MOLLE, R. **Estudo translacional sobre a qualidade do cuidado materno em resposta ao estresse neonatal, sua associação com ansiedade na vida adulta e investigação de potenciais mecanismos envolvidos**. 2011. (Dissertação - Mestrado). Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, UFRGS

DAVIES, A. A. et al. Low birth weight is associated with higher adult total cholesterol concentration in men: findings from an occupational cohort of 25,843 employees. **Circulation**, United States, v. 110, n. 10, p. 1258-62, 2004. ISSN 1524-4539 (Electronic)0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15326068?dopt=Citation> >.

DE CASTRO, J. M. The relationship of cognitive restraint to the spontaneous food and fluid intake of free-living humans. **Physiol Behav**, v. 57, n. 2, p. 287-95, Feb 1995. ISSN 0031-9384 (Print)0031-9384. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

DELPARIGI, A. et al. Successful dieters have increased neural activity in cortical areas involved in the control of behavior. **Int J Obes (Lond)**, v. 31, n. 3, p. 440-8, Mar 2007. ISSN 0307-0565 (Print)0307-0565. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0803431> >.

DESAI, M. et al. Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: modulation by. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 288, n. 1, p. R91-6, Jan 2005. ISSN 0363-6119 (Print)0363-6119 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00340.2004> >.

\_\_\_\_\_. The timing of nutrient restriction during rat pregnancy/lactation alters metabolic syndrome phenotype. **Am J Obstet Gynecol**, v. 196, n. 6, p. 555.e1-7, Jun 2007. ISSN 0002-9378. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2006.11.036> >.

\_\_\_\_\_. Programmed hyperphagia due to reduced anorexigenic mechanisms in intrauterine growth-restricted offspring. **Reprod Sci**, v. 14, n. 4, p. 329-37, May 2007. ISSN 1933-7191. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1177/1933719107303983> >.

DESIKAN, R. S. et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. **Neuroimage**, v. 31, n. 3, p. 968-80, Jul 1 2006. ISSN 1053-8119 (Print)1053-8119. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021> >.

DI CHIARA, G.; BASSAREO, V. Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do. **Curr Opin Pharmacol**, v. 7, n. 1, p. 69-76, Feb 2007. ISSN 1471-4892 (Print)1471-4892. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2006.11.003> >.

DI MARTINO, A. et al. Functional connectivity of human striatum: a resting state FMRI study. **Cereb Cortex**, v. 18, n. 12, p. 2735-47, Dec 2008. ISSN 1047-3211. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhn041> >.

EPSTEIN, L. H.; LEDDY, J. J. Food reinforcement. **Appetite**, v. 46, n. 1, p. 22-5, Jan 2006. ISSN 0195-6663 (Print)0195-6663. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2005.04.006> >.

ERICKSON, J. C.; HOLLOPETER, G.; PALMITER, R. D. Attenuation of the obesity syndrome of ob/ob mice by the loss of neuropeptide Y. **Science**, v. 274, n. 5293, p. 1704-7, Dec 6 1996. ISSN 0036-8075 (Print)0036-8075. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

ERIKSSON, J. G. et al. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. **Diabetologia**, v. 45, n. 3, p. 342-8, Mar 2002. ISSN 0012-186X (Print)0012-186x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-001-0757-6> >.

ERLANSON-ALBERTSSON, C. How palatable food disrupts appetite regulation. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**, v. 97, n. 2, p. 61-73, Aug 2005. ISSN 1742-7835 (Print)1742-7835. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto\\_179.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto_179.x) >.

EVANS, K. R.; VACCARINO, F. J. Intra-nucleus accumbens amphetamine: dose-dependent effects on food intake. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 25, n. 6, p. 1149-51, Dec 1986. ISSN 0091-3057 (Print)0091-3057. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

\_\_\_\_\_. Amphetamine- and morphine-induced feeding: evidence for involvement of reward mechanisms. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 14, n. 1, p. 9-22, Spring 1990. ISSN 0149-7634 (Print)0149-7634. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

FIGLEWICZ, D. P. Adiposity signals and food reward: expanding the CNS roles of insulin and leptin. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, United States, v. 284, n. 4, p. R882-92, 2003. ISSN 0363-6119 (Print)0363-6119 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00602.2002> >.

FIGLEWICZ, D. P. et al. Intraventricular insulin and leptin reverse place preference conditioned with high-fat diet in rats. **Behav Neurosci**, v. 118, n. 3, p. 479-87, Jun 2004. ISSN 0735-7044 (Print)0735-7044. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1037/0735-7044.118.3.479> >.

\_\_\_\_\_. Leptin reverses sucrose-conditioned place preference in food-restricted rats. **Physiol Behav**, v. 73, n. 1-2, p. 229-34, May 2001. ISSN 0031-9384 (Print)0031-9384. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

FINLAYSON, G.; KING, N.; BLUNDELL, J. E. Liking vs. wanting food: importance for human appetite control and weight regulation. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 31, n. 7, p. 987-1002, 2007. ISSN 0149-7634 (Print)0149-7634. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.03.004> >.

FLAGEL, S. B.; AKIL, H.; ROBINSON, T. E. Individual differences in the attribution of incentive salience to reward-related cues: Implications for addiction. **Neuropharmacology**, v. 56 Suppl 1, p. 139-48, 2009. ISSN 0028-3908 (Print)0028-3908. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.06.027> >.

FORD, C. P. The role of D2-autoreceptors in regulating dopamine neuron activity and transmission. **Neuroscience**, Jan 23 2014. ISSN 0306-4522. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.01.025> >.

FOX, M. D. et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 102, n. 27, p. 9673-8, Jul 5 2005. ISSN 0027-8424 (Print)0027-8424. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0504136102> >.

FRISTON, K. J. et al. Movement-related effects in fMRI time-series. **Magn Reson Med**, v. 35, n. 3, p. 346-55, Mar 1996. ISSN 0740-3194 (Print)0740-3194. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

FULTON, S. Appetite and reward. **Front Neuroendocrinol**, v. 31, n. 1, p. 85-103, Jan 2010. ISSN 0091-3022. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.10.003> >.

FULTON, S. et al. Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. **Neuron**, v. 51, n. 6, p. 811-22, Sep 21 2006. ISSN 0896-6273 (Print)0896-6273. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.006> >.

GLASER, Y. G. et al. Indirect Effect of Corticotropin-Releasing Hormone Receptor 1 Gene Variation on Negative Emotionality and Alcohol Use via Right Ventrolateral Prefrontal Cortex. **J. Neurosci.**, v. 34, n. 11, p. 4099–4107, March 12.

GODFREY, K. M.; BARKER, D. J. Fetal programming and adult health. **Public Health Nutr**, v. 4, n. 2B, p. 611-24, Apr 2001. ISSN 1368-9800 (Print)1368-9800 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

GRISSOM, N. M.; REYES, T. M. Gestational overgrowth and undergrowth affect neurodevelopment: similarities and differences from behavior to epigenetics. **Int J Dev Neurosci**, v. 31, n. 6, p. 406-14, Oct 2013. ISSN 0736-5748. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2012.11.006> >.

GRUBER, O.; CHADHA SANTUCCIONE, A.; AACH, H. Magnetic Resonance Imaging in Studying Schizophrenia, Negative Symptoms, and the Glutamate System. **Front Psychiatry**, v. 5, p. 32, 2014. ISSN 1664-0640 (Print)1664-0640. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2014.00032> >.

HACHIMINE, P. et al. The novel dopamine D3 receptor antagonist, SR 21502, reduces cocaine conditioned place preference in rats. **Neurosci Lett**, Apr 2 2014. ISSN 0304-3940. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2014.03.055> >.

HALPERN, C. H. et al. Amelioration of binge eating by nucleus accumbens shell deep brain stimulation in mice involves D2 receptor modulation. **J Neurosci**, v. 33, n. 17, p. 7122-9, Apr 24 2013. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.3237-12.2013> >.

HARROLD, J. A. et al. CNS regulation of appetite. **Neuropharmacology**, v. 63, n. 1, p. 3-17, Jul 2012. ISSN 0028-3908. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.01.007> >.

HENSON, R. N. A. et al. The slice-timing problem in event-related fMRI. **NeuroImage**, v. 9, p. S125, 1999.

HENTGES, S. T. et al. GABA release from proopiomelanocortin neurons. **J Neurosci**, v. 24, n. 7, p. 1578-83, Feb 18 2004. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.3952-03.2004> >.

HOPTMAN, M. J. et al. Amygdalofrontal functional disconnectivity and aggression in schizophrenia. **Schizophr Bull**, v. 36, n. 5, p. 1020-8, Sep 2010. ISSN 0586-7614. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbp012> >.

HORVATH, T. L. et al. Heterogeneity in the neuropeptide Y-containing neurons of the rat arcuate nucleus: GABAergic and non-GABAergic subpopulations. **Brain Res**, v. 756, n. 1-2, p. 283-6, May 9 1997. ISSN 0006-8993 (Print)0006-8993. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

JACKSON, D. M.; WESTLIND-DANIELSSON, A. Dopamine receptors: molecular biology, biochemistry and behavioural aspects. **Pharmacol Ther**, v. 64, n. 2, p. 291-370, 1994. ISSN 0163-7258 (Print)0163-7258. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

KACZMAREK, H. J.; KIEFER, S. W. Microinjections of dopaminergic agents in the nucleus accumbens affect ethanol consumption but not palatability. **Pharmacol Biochem Behav**, v.

66, n. 2, p. 307-12, Jun 2000. ISSN 0091-3057 (Print)0091-3057. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

KASEVA, N. et al. Diet and nutrient intake in young adults born preterm at very low birth weight. **J Pediatr**, v. 163, n. 1, p. 43-8, Jul 2013. ISSN 0022-3476. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.12.076> >.

KAUFMAN, J. et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 36, n. 7, p. 980-8, Jul 1997. ISSN 0890-8567 (Print)0890-8567. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-199707000-00021> >.

KELLEY, A. E. Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 27, n. 8, p. 765-76, Jan 2004. ISSN 0149-7634 (Print)0149-7634. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.11.015> >.

KELLEY, A. E.; BLESS, E. P.; SWANSON, C. J. Investigation of the effects of opiate antagonists infused into the nucleus accumbens on feeding and sucrose drinking in rats. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 278, n. 3, p. 1499-507, Sep 1996. ISSN 0022-3565 (Print)0022-3565. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

KYLE, U. G. et al. Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. **Clinical Nutrition**, v. 23, p. 1430–1453, 2004.

KIYATKIN, E. A. Functional significance of mesolimbic dopamine. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 19, n. 4, p. 573-98, Winter 1995. ISSN 0149-7634 (Print)0149-7634. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

KRAMER, M. S. et al. Are all growth-restricted newborns created equal(ly)? **Pediatrics**, v. 103, n. 3, p. 599-602, Mar 1999. ISSN 0031-4005. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

KRINGELBACH, M. L.; ROLLS, E. T. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. **Prog Neurobiol**, v. 72, n. 5, p. 341-72, Apr 2004. ISSN 0301-0082 (Print)0301-0082. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.03.006> >.

KULLMANN, S. et al. The obese brain: association of body mass index and insulin sensitivity with resting state network functional connectivity. **Hum Brain Mapp**, v. 33, n. 5, p. 1052-61, May 2012. ISSN 1065-9471. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.21268> >.

LAW, C. M. et al. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. **Circulation**, v. 105, n. 9, p. 1088-92, Mar 5 2002. ISSN 0009-7322. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

LEE, S. et al. Disruption of orbitofronto-striatal functional connectivity underlies maladaptive persistent behaviors in alcohol-dependent patients. **Psychiatry Investig**, v. 10, n. 3, p. 266-72, Sep 2013. ISSN 1738-3684 (Print)1738-3684. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.4306/pi.2013.10.3.266> >.

Lei nº 11.794 de 8 de outubro de 2008. Disponível em: < [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2007-2010/2008/lei/111794.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2008/lei/111794.htm) >. Acesso em: 24 de fevereiro de 2014.

LLUCH, A. et al. Dietary intakes, eating style and overweight in the Stanislas Family Study. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 24, n. 11, p. 1493-9, Nov 2000. ISSN 0307-0565 (Print)0307-0565. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

LUBCHENCO, L. O. et al. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. **Pediatrics**, v. 32, p. 793-800, Nov 1963. ISSN 0031-4005 (Print)0031-4005. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

LUKASZEWSKI, M. A. et al. The hypothalamic POMC mRNA expression is upregulated in prenatally undernourished male rat offspring under high-fat diet. **Peptides**, v. 43, p. 146-54, May 2013. ISSN 0196-9781. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2013.03.013> >.

LUSSANA, F. et al. Prenatal exposure to the Dutch famine is associated with a preference for fatty foods and a more atherogenic lipid profile. **Am J Clin Nutr**, United States, v. 88, n. 6, p. 1648-52, 2008. ISSN 1938-3207 (Electronic)0002-9165 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2008.26140> >.

MAGALHÃES, P.; MOTTA, D. G. Uma abordagem psicossocial do estado nutricional e do comportamento alimentar de estudantes de nutrição. **Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr./J. Brazilian Soc. Food Nutr.**, v. 37, n. 2, p. 118-132, 2012.

MALDONADO, R. et al. Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors. **Nature**, v. 388, n. 6642, p. 586-9, Aug 7 1997. ISSN 0028-0836 (Print)0028-0836. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/41567> >.

MARICHICH, E. S.; MOLINA, V. A.; ORSINGHER, O. A. Persistent changes in central catecholaminergic system after recovery of perinatally undernourished rats. **J Nutr**, v. 109, n. 6, p. 1045-50, Jun 1979. ISSN 0022-3166 (Print)0022-3166. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

MAYER, C.; JOSEPH, K. S. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 41, n. 2, p. 136-45, Feb 2013. ISSN 0960-7692. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/uog.11204> >.

MCCANCE, D. R. et al. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? **Bmj**, v. 308, n. 6934, p. 942-5, Apr 9 1994. ISSN 0959-8138 (Print)0959-535x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

MCCARTHY, H. D.; JARRETT, K. V.; CRAWLEY, H. F. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 y. **Eur J Clin Nutr**, v. 55, n. 10, p. 902-7, Oct 2001. ISSN 0954-3007 (Print)0954-3007. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601240> >.

- MCFARLAND, K. et al. Limbic and motor circuitry underlying footshock-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. **J Neurosci**, v. 24, n. 7, p. 1551-60, Feb 18 2004. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.4177-03.2004> >.
- MENZIES, J. R. et al. Peripheral signals modifying food reward. **Handb Exp Pharmacol**, n. 209, p. 131-58, 2012. ISSN 0171-2004 (Print)0171-2004. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-24716-3\\_6](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-24716-3_6) >.
- MIKL, M. et al. Effects of spatial smoothing on fMRI group inferences. **Magn Reson Imaging**, v. 26, n. 4, p. 490-503, May 2008. ISSN 0730-725X (Print)0730-725x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2007.08.006> >.
- MILLER, R. et al. Serum leptin and loss of control eating in children and adolescents. **Int J Obes (Lond)**, v. 38, n. 3, p. 397-403, Mar 2014. ISSN 0307-0565. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2013.126> >.
- MISSALE, C. et al. Dopamine receptors: from structure to function. **Physiol Rev**, v. 78, n. 1, p. 189-225, Jan 1998. ISSN 0031-9333 (Print)0031-9333. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- MORTON, L. M. et al. DRD2 genetic variation in relation to smoking and obesity in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. **Pharmacogenet Genomics**, v. 16, n. 12, p. 901-10, Dec 2006. ISSN 1744-6872 (Print)1744-6872. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/01.fpc.0000230417.20468.d0> >.
- NAZARIAN, A. et al. The role of D1 and D2 receptors in the cocaine conditioned place preference of male and female rats. **Brain Res Bull**, v. 63, n. 4, p. 295-9, May 30 2004. ISSN 0361-9230 (Print)0361-9230. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2004.03.004> >.
- NEUMARK-SZTAINER, D. et al. Obesity, disordered eating, and eating disorders in a longitudinal study of adolescents: how do dieters fare 5 years later? **J Am Diet Assoc**, v. 106, n. 4, p. 559-68, Apr 2006. ISSN 0002-8223 (Print)0002-8223. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2006.01.003> >.
- NEVALA, R. et al. Soy based diet attenuates the development of hypertension when compared to casein based diet in spontaneously hypertensive rat. **Life Sci**, England, v. 66, n. 2, p. 115-24, 2000. ISSN 0024-3205 (Print)0024-3205 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10666007?dopt=Citation> >.
- NIH. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Disponível em: < <http://grants.nih.gov/grants/olaw/Guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf> >. Acesso em: 24 de fevereiro de 2014.
- OCHSNER, K. N.; GROSS, J. J. The cognitive control of emotion. **Trends Cogn Sci**, v. 9, n. 5, p. 242-9, May 2005. ISSN 1364-6613 (Print)1364-6613. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2005.03.010> >.

OGAWA, S. et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 87, n. 24, p. 9868-72, Dec 1990. ISSN 0027-8424 (Print)0027-8424. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

PAXINOS, G.; WATSON, C. **The rat brain in stereotaxic coordinates**. 6th edition. Elsevier, 2007.

PECINA, S.; BERRIDGE, K. C.; PARKER, L. A. Pimozide does not shift palatability: separation of anhedonia from sensorimotor suppression by taste reactivity. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 58, n. 3, p. 801-11, Nov 1997. ISSN 0091-3057 (Print)0091-3057. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

PECINA, S. et al. Hyperdopaminergic mutant mice have higher "wanting" but not "liking" for sweet rewards. **J Neurosci**, v. 23, n. 28, p. 9395-402, Oct 15 2003. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

PEDREIRA, C. E. et al. Birth weight patterns by gestational age in Brazil. **An Acad Bras Cienc**, v. 83, n. 2, p. 619-25, Jun 2011. ISSN 0001-3765. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

PERALA, M. M. et al. Body size at birth is associated with food and nutrient intake in adulthood. **PLoS One**, v. 7, n. 9, p. e46139, 2012. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0046139> >.

PILGAARD, K. et al. Differential nongenetic impact of birth weight versus third-trimester growth velocity on glucose metabolism and magnetic resonance imaging abdominal obesity in young healthy twins. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, n. 9, p. 2835-43, Sep 2011. ISSN 0021-972x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0577> >.

PINHEIRO, A. B. V. et al. **Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2005.

PORTELLA, A. K. e SILVEIRA, P. P. Neurobehavioral determinants of nutritional security in fetal growth-restricted individuals. **Ann. N.Y. Acad. Sci**, v. xx, n. xx, p. 1–19, Mar 2014 [Epub ahead of print]

PUGLIANIELLO, A.; GERMANI, D.; CIANFARANI, S. Exposure to uteroplacental insufficiency reduces the expression of signal transducer and activator of transcription 3 and proopiomelanocortin in the hypothalamus of newborn rats. **Pediatr Res**, v. 66, n. 2, p. 208-11, Aug 2009. ISSN 0031-3998. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181a9e7fd> >.

RAVELLI, A. C. et al. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. **Am J Clin Nutr**, v. 70, n. 5, p. 811-6, Nov 1999. ISSN 0002-9165 (Print)0002-9165. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

REYNOLDS, S. M.; BERRIDGE, K. C. Glutamate motivational ensembles in nucleus accumbens: rostrocaudal shell gradients of fear and feeding. **Eur J Neurosci**, v. 17, n. 10, p. 2187-200, May 2003. ISSN 0953-816X (Print)0953-816x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

RIEDIGER, T. et al. Site-specific effects of ghrelin on the neuronal activity in the hypothalamic arcuate nucleus. **Neurosci Lett**, v. 341, n. 2, p. 151-5, May 1 2003. ISSN 0304-3940 (Print)0304-3940. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

ROBINSON, T. E.; BERRIDGE, K. C. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. **Addiction**, v. 95 Suppl 2, p. S91-117, Aug 2000. ISSN 0965-2140 (Print)0965-2140. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

RUDERMAN, A. J. Dietary restraint: a theoretical and empirical review. **Psychol Bull**, v. 99, n. 2, p. 247-62, Mar 1986. ISSN 0033-2909 (Print)0033-2909. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

SALUM, G. A. et al. The multidimensional evaluation and treatment of anxiety in children and adolescents: rationale, design, methods and preliminary findings. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 33, n. 2, p. 181-95, Jun 2011. ISSN 1809-452X (Electronic)1516-4446 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21829913?dopt=Citation> >.

SAPER, C. B.; CHOU, T. C.; ELMQUIST, J. K. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. **Neuron**, v. 36, n. 2, p. 199-211, Oct 10 2002. ISSN 0896-6273 (Print)0896-6273. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

SCHNEEBERGER, M.; GOMIS, R.; CLARET, M. Hypothalamic and brainstem neuronal circuits controlling homeostatic energy balance. **J Endocrinol**, v. 220, n. 2, p. T25-46, Feb 2014. ISSN 0022-0795. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1530/joe-13-0398> >.

SCLAFANI, A.; TOUZANI, K.; BODNAR, R. J. Dopamine and learned food preferences. **Physiol Behav**, v. 104, n. 1, p. 64-8, Jul 25 2011. ISSN 0031-9384. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.04.039> >.

SEEDS, J. W.; PENG, T. Impaired growth and risk of fetal death: is the tenth percentile the appropriate standard? **Am J Obstet Gynecol**, v. 178, n. 4, p. 658-69, Apr 1998. ISSN 0002-9378 (Print)0002-9378. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

SILVEIRA, P. P. et al. Preliminary evidence for an impulsivity-based thrifty eating phenotype. **Pediatr Res**, v. 71, n. 3, p. 293-8, Mar 2012. ISSN 0031-3998. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2011.39> >.

\_\_\_\_\_. Early life experience alters behavioral responses to sweet food and accumbal dopamine metabolism. **Int J Dev Neurosci**, v. 28, n. 1, p. 111-8, Feb 2010. ISSN 0736-5748. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2009.08.018> >.

SLADKY, R. et al. Slice-timing effects and their correction in functional MRI. **Neuroimage**, v. 58, n. 2, p. 588-94, Sep 15 2011. ISSN 1053-8119. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.078> >.

SMITH, J. W. et al. Dopamine D2L receptor knockout mice display deficits in positive and negative reinforcing properties of morphine and in avoidance learning. **Neuroscience**, v. 113, n. 4, p. 755-65, 2002. ISSN 0306-4522 (Print)0306-4522. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

SNOEK, H. M. et al. Parental behaviour and adolescents' emotional eating. **Appetite**, v. 49, n. 1, p. 223-30, Jul 2007. ISSN 0195-6663 (Print)0195-6663. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2007.02.004> >.

\_\_\_\_\_. Emotional, external, restrained eating and overweight in Dutch adolescents. **Scand J Psychol**, v. 48, n. 1, p. 23-32, Feb 2007. ISSN 0036-5564 (Print)0036-5564. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-9450.2006.00568.x> >.

STANDAERT, D. G.; WALSH, R. R. Pharmacology of dopaminergic neurotransmission. In: STANDAERT, D. G. (Ed.). **Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy**. 3rd. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

STEIN, A. D. et al. Associations of gestational exposure to famine with energy balance and macronutrient density of the diet at age 58 years differ according to the reference population used. **J Nutr**, v. 139, n. 8, p. 1555-61, Aug 2009. ISSN 0022-3166. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3945/jn.109.105536> >.

STICE, E. A prospective test of the dual-pathway model of bulimic pathology: mediating effects of dieting and negative affect. **J Abnorm Psychol**, v. 110, n. 1, p. 124-35, Feb 2001. ISSN 0021-843X (Print)0021-843x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

STICE, E. et al. Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 allele. **Science**, v. 322, n. 5900, p. 449-52, Oct 17 2008. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1126/science.1161550> >.

\_\_\_\_\_. Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: a functional magnetic resonance imaging study. **J Abnorm Psychol**, v. 117, n. 4, p. 924-35, Nov 2008. ISSN 0021-843X (Print)0021-843x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1037/a0013600> >.

\_\_\_\_\_. Weight gain is associated with reduced striatal response to palatable food. **J Neurosci**, v. 30, n. 39, p. 13105-9, Sep 29 2010. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.2105-10.2010> >.

\_\_\_\_\_. Dopamine-based reward circuitry responsivity, genetics, and overeating. **Curr Top Behav Neurosci**, v. 6, p. 81-93, 2011. ISSN 1866-3370 (Print)1866-3370. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1007/7854\\_2010\\_89](http://dx.doi.org/10.1007/7854_2010_89) >.

STRATFORD, T. R.; KELLEY, A. E. GABA in the nucleus accumbens shell participates in the central regulation of feeding behavior. **J Neurosci**, v. 17, n. 11, p. 4434-40, Jun 1 1997. ISSN 0270-6474 (Print)0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

STUCKLER, D. et al. Manufacturing epidemics: the role of global producers in increased consumption of unhealthy commodities including processed foods, alcohol, and tobacco. **PLoS Med**, v. 9, n. 6, p. e1001235, 2012. ISSN 1549-1277. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001235> >.

TAKAHASHI, Y.; SCHOENBAUM, G.; NIV, Y. Silencing the critics: understanding the effects of cocaine sensitization on dorsolateral and ventral striatum in the context of an

actor/critic model. **Front Neurosci**, v. 2, n. 1, p. 86-99, Jul 2008. ISSN 1662-453x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3389/neuro.01.014.2008> >.

TAYLOR, R. W. et al. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. **Am J Clin Nutr**, v. 72, n. 2, p. 490-5, Aug 2000. ISSN 0002-9165 (Print)0002-9165. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

TINDELL, A. J. et al. Ventral pallidal neurons code incentive motivation: amplification by mesolimbic sensitization and amphetamine. **Eur J Neurosci**, v. 22, n. 10, p. 2617-34, Nov 2005. ISSN 0953-816X (Print)0953-816x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04411.x> >.

TONKISS, J. et al. Prenatal protein malnutrition alters response to reward in adult rats. **Physiol Behav**, v. 48, n. 5, p. 675-80, Nov 1990. ISSN 0031-9384 (Print)0031-9384. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

TURCONI, G. et al. BMI values and other anthropometric and functional measurements as predictors of obesity in a selected group of adolescents. **Eur J Nutr**, v. 45, n. 3, p. 136-43, Mar 2006. ISSN 1436-6207 (Print)1436-6207. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-005-0571-x> >.

USDA. **USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 26.**: Nutrient Data Laboratory Home Page, <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl> 2013.

USHER, R.; MCLEAN, F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. **J Pediatr**, v. 74, n. 6, p. 901-10, Jun 1969. ISSN 0022-3476 (Print)0022-3476. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

VAN DEN TOP, M. et al. Orexigen-sensitive NPY/AgRP pacemaker neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. **Nat Neurosci**, v. 7, n. 5, p. 493-4, May 2004. ISSN 1097-6256 (Print)1097-6256. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nn1226> >.

VAN STRIEN, T. et al. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. **International Journal of Eating Disorders**, v. 5, n. 2, p. 295-315, 1986.

VIANA, V.; LOURENÇO, S. Estilo alimentar: adaptação e validação do questionário holandês do comportamento alimentar. **Psicologia: Teoria, Investigação e Prática**, v. XXVI, n. 1, p. 59-71, 2003.

VICKERS, M. H. et al. Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 279, n. 1, p. E83-7, Jul 2000. ISSN 0193-1849 (Print)0193-1849. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

VOLKOW, N. D.; FOWLER, J. S. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. **Cereb Cortex**, v. 10, n. 3, p. 318-25, Mar 2000. ISSN 1047-3211 (Print)1047-3211. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

VOLKOW, N. D.; WISE, R. A. How can drug addiction help us understand obesity? **Nat Neurosci**, v. 8, n. 5, p. 555-60, May 2005. ISSN 1097-6256 (Print)1097-6256. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nm1452> >.

VUCETIC, Z. et al. Early life protein restriction alters dopamine circuitry. **Neuroscience**, v. 168, n. 2, p. 359-70, Jun 30 2010. ISSN 0306-4522. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.04.010> >.

WANG, G. J. et al. Brain dopamine and obesity. **Lancet**, v. 357, n. 9253, p. 354-7, Feb 3 2001. ISSN 0140-6736 (Print)0140-6736. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

\_\_\_\_\_. Similarity between obesity and drug addiction as assessed by neurofunctional imaging: a concept review. **J Addict Dis**, v. 23, n. 3, p. 39-53, 2004. ISSN 1055-0887 (Print)1055-0887. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1300/J069v23n03\\_04](http://dx.doi.org/10.1300/J069v23n03_04) >.

WARDLE, J. et al. Eating style and eating behaviour in adolescents. **Appetite**, v. 18, n. 3, p. 167-83, Jun 1992. ISSN 0195-6663 (Print)0195-6663. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

WEISSENBACHER, A. et al. Correlations and anticorrelations in resting-state functional connectivity MRI: a quantitative comparison of preprocessing strategies. **Neuroimage**, v. 47, n. 4, p. 1408-16, Oct 1 2009. ISSN 1053-8119. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.005> >.

WELTER, M. et al. Absence of dopamine D2 receptors unmasks an inhibitory control over the brain circuitries activated by cocaine. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 104, n. 16, p. 6840-5, Apr 17 2007. ISSN 0027-8424 (Print)0027-8424. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0610790104> >.

WHITFIELD-GABRIELI, S.; NIETO-CASTANON, A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. **Brain Connect**, v. 2, n. 3, p. 125-41, 2012. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1089/brain.2012.0073> >.

WILLIAMS, R. L. et al. Fetal growth and perinatal viability in California. **Obstet Gynecol**, v. 59, n. 5, p. 624-32, May 1982. ISSN 0029-7844 (Print)0029-7844. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

WISE, R. A. et al. Neuroleptic-induced "anhedonia" in rats: pimoziide blocks reward quality of food. **Science**, v. 201, n. 4352, p. 262-4, Jul 21 1978. ISSN 0036-8075 (Print)0036-8075. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

WRIGHT, I. C. et al. A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. **Neuroimage**, v. 2, n. 4, p. 244-52, Dec 1995. ISSN 1053-8119 (Print)1053-8119. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.1995.1032> >.

YOUSHEG, J. et al. Programmed alterations in hypothalamic neuronal orexigenic responses to ghrelin following gestational nutrient restriction. **Reprod Sci**, v. 15, n. 7, p. 702-9, Sep 2008. ISSN 1933-7191. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1177/1933719108316982> >.

ZHANG, M.; GOSNELL, B. A.; KELLEY, A. E. Intake of high-fat food is selectively enhanced by mu opioid receptor stimulation within the nucleus accumbens. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 285, n. 2, p. 908-14, May 1998. ISSN 0022-3565 (Print)0022-3565. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

ZHANG, M.; KELLEY, A. E. Intake of saccharin, salt, and ethanol solutions is increased by infusion of a mu opioid agonist into the nucleus accumbens. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 159, n. 4, p. 415-23, Feb 2002. ISSN 0033-3158 (Print)0033-3158. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-001-0932-y> >.

ZOHDI, V. et al. Low Birth Weight due to Intrauterine Growth Restriction and/or Preterm Birth: Effects on Nephron Number and Long-Term Renal Health. **Int J Nephrol**, v. 2012, p. 136942, 2012. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1155/2012/136942> >.

**ANEXO A****QUESTIONÁRIO HOLANDÊS DE COMPORTAMENTO ALIMENTAR – DEBQ**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**14. Você controla rigorosamente o que come?**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**21. Você consegue deixar de comer alimentos muito apetitosos?**

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

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

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

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

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

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

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

**25. Tem desejo de comer quando se sente impaciente?**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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