

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



Dissertação de Mestrado

**ASSOCIAÇÃO ENTRE AS CONDIÇÕES DE NASCIMENTO E A
DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE ADULTOS DAS COORTES
DE NASCIMENTOS DE 1982 E 1993 DE PELOTAS, RS**

LUÍSA SILVEIRA DA SILVA

PELOTAS, 2023

Luísa Silveira da Silva

**ASSOCIAÇÃO ENTRE AS CONDIÇÕES DE NASCIMENTO E A DENSIDADE
MINERAL ÓSSEA DE ADULTOS DAS COORTES DE NASCIMENTOS DE
1982 E 1993 DE PELOTAS, RS**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Epidemiologia da
Universidade Federal de Pelotas, como
requisito parcial para obtenção do título de
Mestre em Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta

Pelotas, 2023

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

S586a Silva, Luísa Silveira da

Associação entre as condições de nascimento e a densidade mineral óssea de adultos das coortes de nascimentos de 1982 e 1993 de Pelotas, RS / Luísa Silveira da Silva ; Bernardo Lessa Horta, orientador. — Pelotas, 2023.

73 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, 2023.

1. Epidemiologia. 2. Peso ao nascer. 3. Densidade óssea. 4. Retardo do crescimento fetal. 5. Idade gestacional. I. Horta, Bernardo Lessa, orient. II. Título.

CDD : 614.4

Elaborada por Elionara Giovana Rech CRB: 10/1693

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Janaína Vieira dos Santos Motta
Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Jeovany Martínez Mesa
Atitus Educação

Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta (Orientador)
Universidade Federal de Pelotas

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, por desde sempre não medirem esforços pela minha educação, acreditando e me incentivando em todas as etapas da minha vida, da mesma forma, à minha segunda mãe, Maria Lucia, o apoio de vocês é essencial para mim, obrigada por cada palavra de carinho nos momentos mais difíceis e as inúmeras demonstrações de orgulho, amo muito vocês.

À uma das partes mais valiosas desse mestrado, a família que o grupo da Coorte de 82 construiu, o QG em que passamos mais tempo lá, do que em nossas próprias casas, lugar que já foi presenciado muito choro e estresse, mas muito mais conversas boas e risadas. Todos foram importantes nesse processo, mas gostaria de deixar meu agradecimento especial às minhas colegas e amigas Karisa e Mariana, que me acompanharam desde o início do mestrado, a amizade de vocês deixou tudo mais leve, obrigada por sempre se fazerem presentes. Também não poderia deixar de agradecer imensamente à Mariane e à Riceli, que além de toda a amizade, me ajudaram muito a crescer, obrigada por me incentivarem e acreditarem tanto em mim, são as melhores “chefinhas” do mundo!

Às professoras Angélica Linhares e Denise Gigante, que foram as grandes responsáveis pelo meu início na pesquisa, ainda na graduação fizeram eu me apaixonar pela ciência, aprendi muito com vocês e as duas me inspiram até hoje, é uma honra continuar trabalhando com vocês, mesmo que já não nos encontremos pelos corredores, obrigada por tanto carinho e aprendizado.

Ao meu orientador, Prof. Bernardo Horta, por desde o início ter acolhido minhas inseguranças com paciência e até me fazendo rir pegando no meu pé durante as aulas, ou quando eu ficava mais preocupada que o necessário durante nossas orientações, agradeço por todo o aprendizado, e que venha o doutorado!

Por fim, agradeço aos demais amigos e familiares por todo o apoio e compreensão com os momentos que estive ausente, apesar de me acharem doida por fazer pós-graduação (e acho que estão certos hahah), sempre se mostraram orgulhosos e estiveram ao meu lado quando precisei.

SUMÁRIO

I. PROJETO DE PESQUISA	7
1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1 Peso ao nascer.....	24
2.2 Idade gestacional.....	25
3. JUSTIFICATIVA.....	27
4. MARCO TEÓRICO.....	28
4.1 Modelo teórico.....	30
5. OBJETIVOS	31
5.1 Objetivo geral	31
5.2 Objetivos específicos.....	31
6. HIPÓTESES.....	32
7. METODOLOGIA	33
7.1 Delineamento.....	33
7.2 População-alvo	33
7.3 Critérios de inclusão	33
7.4 Critérios de exclusão	33
7.5 Metodologia da coorte de nascimentos de 1982 de Pelotas, RS.....	33
7.6 Desfecho.....	34
7.7 Exposições	34
7.8 Potenciais mediadores	35
7.9 Potenciais fatores de confusão	35
7.10 Seleção e treinamento de pessoal	36
7.11 Estudo piloto	36
7.12 Logística de campo	36
7.13 Controle de qualidade.....	37
7.14 Plano de análise dos dados	37
8. DIVULGAÇÃO DOS DADOS	39
9. ASPECTOS ÉTICOS	40
10. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	41
11. FINANCIAMENTO	42
12. CRONOGRAMA	43
13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
II. ALTERAÇÕES DO PROJETO DE PESQUISA.....	50

III. ARTIGO COM OS PRINCIPAIS RESULTADOS DA PESQUISA	53
IV. NOTA PARA IMPRENSA.....	72

I. Projeto de pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



**ASSOCIAÇÃO ENTRE AS CONDIÇÕES DE NASCIMENTO E A
DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE ADULTOS DA COORTE DE
NASCIMENTOS DE 1982 DE PELOTAS, RS**

LUÍSA SILVEIRA DA SILVA

PELOTAS, 2021

Luísa Silveira da Silva

**ASSOCIAÇÃO ENTRE AS CONDIÇÕES DE NASCIMENTO E A DENSIDADE
MINERAL ÓSSEA DE ADULTOS DA COORTE DE NASCIMENTOS DE 1982
DE PELOTAS, RS**

Projeto de dissertação apresentado ao
Programa de Pós-Graduação em
Epidemiologia da Universidade Federal de
Pelotas, como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em
Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta

Pelotas, 2021

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Janaína Vieira dos Santos Motta
Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta (Orientador)
Universidade Federal de Pelotas

Lista de abreviaturas e siglas

ABEP Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa

AF Atividade Física

BPN Baixo Peso ao Nascer

CAPES Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CMO Conteúdo Mineral Ósseo

DMO Densidade Mineral Óssea

DXA Absorciometria de Dupla Energia de Raios-X

EBP Extremo Baixo Peso ao Nascer

FASD Espectro de Desordens Fetais Alcoólicas

IG Idade Gestacional

IMC Índice de Massa Corporal

MBP Muito Baixo Peso ao Nascer

MeSH Medical Subject Headings

PDA Personal Digital Assistant

PN Peso ao Nascer

PPGEpi Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia

RCIU Restrição de Crescimento Intrauterino

SM Salário Mínimo Nacional

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UFPeI Universidade Federal de Pelotas

Lista de Figuras e Quadros

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos para a revisão de literatura.	15
Figura 2. Modelo teórico dos determinantes da densidade mineral óssea na idade adulta.....	30
Quadro 1. Revisão de literatura sobre a associação entre as condições de nascimento e a densidade mineral óssea na vida adulta.....	16
Quadro 2. Descrição dos possíveis mediadores que serão utilizados na análise dos dados do presente projeto	35
Quadro 3. Descrição dos possíveis confundidores que serão utilizados na análise dos dados do presente projeto	35
Quadro 4. Cronograma das atividades programadas para elaboração da dissertação	43

1. INTRODUÇÃO

A densidade mineral óssea (DMO) mede a quantidade de minerais presentes nos ossos, principalmente cálcio e fósforo, sendo utilizada como um indicador da saúde óssea. A DMO atinge o seu pico por volta dos 25 anos de idade e tende a se estabilizar até os 45 a 50 anos, quando começa a diminuir ¹. A perda elevada de massa óssea pode levar ao desenvolvimento da osteoporose, condição em que há deterioração da microarquitetura óssea, e aumento no risco de fraturas devido a maior fragilidade dos ossos ².

No que concerne aos fatores associados a densidade mineral óssea, evidências indicam a sua relação com fatores precoces e contemporâneos. No que diz respeito aos fatores contemporâneos associados a DMO, o tabagismo e a ingestão de bebidas alcoólicas elevam o risco de diminuição da DMO ^{3, 4}, além disso transtornos mentais como o de ansiedade e a depressão, também estariam associados com a redução da DMO ^{5, 6}. Por outro lado, a prática de atividade física e a dieta baseada em vegetais, frutas, grãos, laticínios e carnes brancas estariam associados positivamente com a densidade mineral óssea ^{7, 8}. As mulheres apresentam maior risco de perda da DMO e essa associação seria decorrente de fatores hormonais, a partir da menopausa precoce e o menor peso corporal ^{9, 10}. Por outro lado, a paridade estaria positivamente associada a DMO¹¹.

No que diz respeito aos fatores precoces associados a DMO, Jones e colaboradores, em uma coorte de nascimentos do sul da Tasmânia, observaram que a dieta materna na gestação estaria associada a DMO das crianças. A ingestão de magnésio, fósforo e potássio estaria positivamente associada à DMO, enquanto o teor de gordura da dieta estaria associado negativamente ¹². Além disso, as condições de nascimento que estão associadas a programação do desenvolvimento de vários desfechos em saúde na idade adulta, como distúrbios metabólicos, mentais, obesidade, doença cardiovascular, também estariam relacionadas com a DMO.¹³ Revisão sistemática realizada por Martinez-Mesa e colaboradores observou que o peso ao nascer estaria positivamente associado a DMO, independente da idade ¹⁴. Além do peso ao nascer, a idade gestacional também estaria associada com a DMO na vida adulta, com a prematuridade estando associada a menor DMO ¹⁵

2. REVISÃO DE LITERATURA

A revisão de literatura foi realizada através de buscas nas bases de dados *PubMed* e *SciELO* com foco em estudos que abordassem a associação da densidade óssea com o peso ao nascer, idade gestacional e crescimento intrauterino. A busca utilizou os seguintes *MeSH Terms*: “*Bone density*”, “*Premature birth*”, “*Gestational age*”, “*Fetal Growth Retardation*”, “*Intrauterine Growth Retardation*”, “*Infant, Small for Gestational Age*”, “*Infant, Low Birth Weight*” e “*Birth Weight*”, e os operadores booleanos *AND* entre o termo de densidade óssea (“*Bone density*”) e os termos referentes às condições de nascimento, e *OR* entre os termos referentes às condições de nascimento.

Foram incluídos estudos de coorte e transversais que analisaram a associação com pelo menos uma das exposições do presente estudo, e publicados em português, inglês ou espanhol. O país de realização do estudo o ano de publicação não foram considerados na estratégia de busca. Foram excluídos os estudos que avaliaram apenas crianças e adolescentes e artigos não originais. Foram localizados 2387 títulos, sendo 29 duplicatas, após a exclusão das duplicatas e dos 2251 títulos que não abordavam o tema em estudo, restaram 107 títulos, dos quais 64 foram selecionados para a leitura dos resumos, destes, 43 foram excluídos por não avaliar a DMO na idade adulta e 23 selecionados para leitura na íntegra. Finalmente, 15 estudos foram incluídos na revisão. A Figura 1 apresenta o fluxograma de seleção dos artigos.

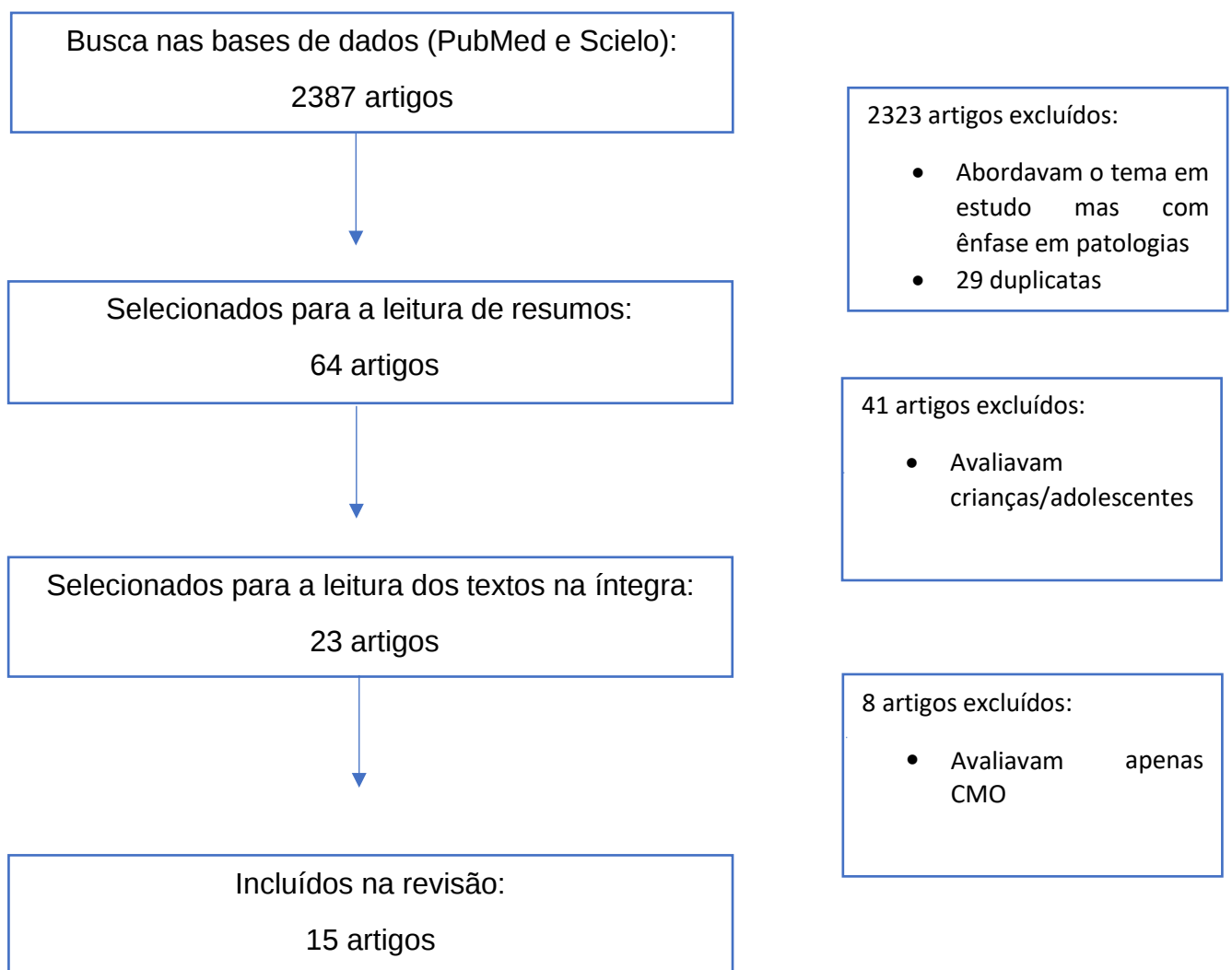


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos para a revisão de literatura.

Quadro 1. Revisão de literatura sobre a associação entre as condições de nascimento e a densidade mineral óssea na vida adulta.

Autor (ano de publicação)	Delineamento	Idade/ (anos)	Instrumento	Local do estudo (amostra)	Principais resultados	Variáveis utilizada para controle de confusão
Hamed, et. al. (1993)	Transversal	20 a 23	DXA	Reino Unido (n=230)	DMO média da coluna lombar (p=0,60): Grupo BPN: 1,184 (0,142) Grupo PN >2500g: 1,202 (0,132) DMO média do colo femoral (p=0,64): Grupo BPN: 1,018 (0,113) Grupo peso adequado: 1,026 (0,114)	
Antoniades, et. al. (2003)	Coorte	47,5	DXA	Reino Unido (n=1411)	Coeficientes de regressão linear da diferença de DMO entre os pares segundo peso ao nascer em quilogramas: Coluna lombar: -0,001 (-0,016;-0,014) Quadril total: -0,001 (-0,013;-0,011) Colo femoral: 0,012 (-0,001;-0,024) Ante-braço: -0,001 (-0,007;-0,004)	Altura, peso, consumo de álcool, tabagismo, uso de drogas e esteróides e história de atividade física intensa nos últimos 12 meses.
Velde, et. al. (2004)	Coorte	36	DXA	Amsterdã, Holanda (n=282)	Coeficientes de regressão linear da relação entre peso ao nascer em quilogramas e DMO:	Sexo, peso corporal

					Quadril total:-0,003 (-0,033;0,027) Corpo inteiro: -0,004 (-0,039;0,031)	
Laitinen, et. al. (2005)	Coorte	31	DXA	Norte da Finlândia (n=1099)	Baixa DMO do rádio distal: IG <37 semanas: homens: 6,7%; mulheres: 10,5% IG ≥ 37 semanas: homens: 10,2%; mulheres: 9,9% Pequeno para IG: homens: 14,3%; mulheres: 16,1% Adequado para IG: homens: 9,8%; mulheres: 8,8% Grande para IG: homens: 2,9%; mulheres: 9,8% Frequência de baixa DMO do rádio ultra-distal: IG <37 semanas: homens: 11,1%; mulheres: 7,9% IG ≥ 37 semanas: homens: 9,8%; mulheres: 10,3% Pequeno para IG: homens: 14,3%; mulheres: 16,1% Adequado para IG: homens: 9,8%; mulheres: 9,0%	Nível socioeconômico

					Grande para IG: homens: 2,9%; mulheres: 9,8%	
Hovi, et. al. (2009)	Coorte	22,6 (2,2)	DXA	Helsinki, Finlândia (n=283)	Diferença de DMO entre MBP e nascidos a termo: Coluna lombar: -0,26 (-0,51;-0,01) Colo femoral: -0,40 (-0,64;-0,17) Corpo inteiro: -0,12 (-0,35;0,12)	Idade.
Schlüssel, et. al. (2010)	Coorte	23 a 24	DXA	Ribeirão Preto, São Paulo (n=496)	Média de DMO em gramas de acordo com tercil de peso ao nascer: Homens: <3105g: coluna: 1,04 (0,13); colo femoral: 0,99 (0,18); fêmur proximal: 1,08 (0,16) 3105 – 3499g: coluna: 1,06 (0,12); colo femoral: 0,98 (0,15); fêmur proximal: 1,07 (0,16) >3499g: coluna: 1,09 (0,12); colo femoral: 1,03 (0,15); fêmur proximal: 1,11 (0,15) Mulheres:	Sexo e variáveis de estilo de vida.

					<3000g: coluna: 0,98 (0,11); colo femoral: 0,83 (0,13); fêmur proximal: 0,90 (0,13) 3000 – 3396g: coluna: 0,99 (0,10); colo femoral: 0,84 (0,10); fêmur proximal: 0,90 (0,10) >3396g: coluna: 1,0(0,09); colo femoral: 0,83 (0,08); fêmur proximal: 0,90 (0,09)	
Breukhoven, et. al. (2011)	Coorte	18 a 24	DXA.	Rotterdam, Holanda do Sul (n=151)	Média em gramas de DMO do corpo inteiro: Termos: 1,18 (0,10) Pré-termos: 1,17 (0,09) Média em gramas de DMO da coluna lombar: Termos: 1,21 (0,13) Pré-termos: 1,20 (0,13)	Idade gestacional, sexo, idade, peso ao nascer, comprimento e altura na idade adulta.
Callréus, et. al. (2013)	Transversal	25	DXA,	Malmö, Suécia (n=1061)	Diferenças quantitativas entre DMO e tercis de peso ao nascer: <3180g: colo femoral: 1031g; quadril total: 1043g; coluna lombar: 1203; 3,181 – 3620g: colo femoral: 1065g; quadril total: 1072g; coluna lombar: 1223g;	Peso atual.

					>3621g: colo femoral: 1060g; quadril total: 1065g; coluna lombar: 1223g;	
Paldánius, et. al. (2013)	Transversal	18 a 27	DXA	Helsique, Finlândia (n=335)	Escore-z de DMO da coluna lombar: Termo: -0,42 (1,05) MBP: -0,94 (0,98)	Idade e sexo.
Frost, et. al. (2013)	Coorte	57,0 (33,0; 63,0)	DXA	Dinamarca (n=306)	Coefficiente de regressão linear da DMO em gramas de acordo com o peso ao nascer em quilogramas: Colo femoral: 0,02 Quadril total: -0,01 Coluna lombar: -0,01 Corpo inteiro: 0,02	Peso e altura atual.
Byberg, et. al. (2014)	Coorte	50 a 94	DXA	Uppsala, Suécia (n=10.893)	Coefficiente de regressão linear da relação entre DMO em gramas e peso ao nascer: Corpo inteiro: 0,001 (-0,02;0,02) Coluna lombar: -0,001 (-0,06;0,06) Quadril total: -0,01 (-0,04;0,03)	Idade, sexo e classe social.
Balasuriya, et. al. (2018)	Coorte	25 a 28	DXA	Trondheim, Noruega (n=189)	Média de DMO em gramas Coluna lombar: Grupo PN > 2500g: 1,04 (1,02;1,06) Grupo MBP: 0,99 (0,96;1,03) Colo femoral:	Peso, altura, atividade física e tabagismo.

					Grupo PN > 2500g: 0,89 (0,87;0,92) Grupo MBP: 0,82 (0,80;0,85) Quadril total: Grupo PN > 2500g: 1,01 (0,98;1,04) Grupo MBP: 0,95 (0,92;0,98) Corpo inteiro: Grupo PN > 2500g: 1,13 (1,11;1,15) Grupo MBP: 1,08 (1,06;1,11) Coeficiente de regressão linear Coluna lombar: Grupo PN > 2500g: -0,253 (-0,46;-0,05) Grupo MBP: -0,5840 (-0,86;-0,23) Colo femoral: Grupo PN > 2500g: 0,101 (-0,12;0,33) Grupo MBP: -0,493 (-0,71;-0,28) Quadril total: Grupo PN > 2500g: 0,201 (-0,01;0,41) Grupo MBP: -0,244 (-0,47;-0,02) Corpo inteiro: Grupo PN > 2500g: -0,287 (-0,51;-0,67) Grupo MBP: -0,822 (-1,09;-0,55)	
Valente (2019)	Transversal	20 a 45	DXA,	São Paulo, Brasil (n=201)	Média de DMO em gramas segundo quartis de peso ao nascer:	Idade e estatura.

					Corpo inteiro: 1º quartil: 1,1 (0,1); 2º quartil: 1,1 (0,1); 3º quartil: 1,1 (0,1); 4º quartil: 1,2 (0,1); Coluna lombar: 1º quartil: 1,2 (0,1); 2º quartil: 1,2 (0,1); 3º quartil: 1,2 (0,1); 4º quartil: 1,2 (0,2); Fêmur total: 1º quartil: 1,0 (0,1); 2º quartil: 1,0 (0,1); 3º quartil: 1,0 (0,2); 4º quartil: 1,0 (0,1) Colo femoral: 1º quartil: 1,0 (0,1); 2º quartil: 1,0 (0,1); 3º quartil: 1,0 (0,1); 4º quartil: 1,0 (0,1) Coeficiente de regressão linear da associação de peso ao nascer em quartis com a DMO: Corpo inteiro: 0,02 (0,001;0,033); coluna lombar: 0,03 (0,003;0,053); fêmur total: 0,02 (-0,005;0,043); colo femoral: 0,01 (-0,008;0,038)	
Xie, et. al. (2019)	Transversal	18 a 29	DXA	Montreal, Canadá (n=101)	Coeficiente de regressão linear da relação entre DMO e idade gestacional: Coluna lombar: Termos: -0,2 (-0,4;0,0) Muito pré-termos: -0,6 (-0,8;-0,4)	Estatutura, massa magra e massa gorda.

					Colo femoral: Termos: 1,09 (1,06;1,12) Muito pré-termos: 1,0 (0,97;1,03) Corpo inteiro: Termos: 1,19 (1,17;1,21) Muito pré-termos: 1,14 (1,13;1,16)	
Haikerwal, et. al. (2021)	Coorte	25	DXA e tomografia computadorizada quantitativa periférica	Victoria, Australia (n=557)	Média de DMO em gramas segundo prematuridade e peso ao nascer: Coluna lombar: Extremo pré-termo/Extremo baixo peso: 1,033 (0,114) Controle: 1,055 (0,120) Colo femoral: Extremo pré-termo/Extremo baixo peso: 0,848 (0,128) Controle: 0,913 (0,132) Quadril total: Extremo pré-termo/Extremo baixo peso: 0,977 (0,130) Controle: 1,023 (0,127)	Estatura e peso.

2.1 Peso ao nascer

Estudos realizados em vários países avaliaram a associação do peso ao nascer com a DMO na idade adulta.^{16, 18, 20, 24, 27, 29} Ao comparar adultos nascidos com BPN, com aqueles que nasceram com peso adequado, Hamed e colaboradores observaram que a média de DMO da coluna lombar (1,184, DP: 0,142) e do colo femoral (1,018 DP: 0,113) era inferior entre os com BPN¹⁶.

Antoniades e colaboradores avaliaram gêmeos do St Thomas' UK Adult Twin Register, sendo que 26,0% nasceram com peso menor do que dois quilos. A DMO do quadril e do ante-braço foi significativamente menor naqueles com peso ao nascer inferior a dois quilos. Quando analisadas as diferenças de peso ao nascer entre os pares com as diferenças de DMO entre os pares, foi encontrado β de 0,015 da coluna lombar, β 0,016 do quadril total, β 0,028 do colo femoral e após ajuste para o peso e a estatura atual, os coeficientes de regressão linear diminuíram. Entretanto, é importante levar em consideração que esse ajuste é inadequado, visto que estas variáveis são mediadoras¹⁷. Velde e colaboradores encontraram resultados semelhantes em estudo realizado na Holanda, o coeficiente de regressão para a associação entre peso ao nascer e DMO do quadril total foi de -0,003 (-0,033;0,027)¹⁸. Hovi e colaboradores, observaram que o BPN estava associado com menor DMO na idade adulta, nos sítios de coluna lombar e colo femoral²⁰.

Schlussel e colaboradores analisaram a média da DMO de acordo com o tercil de peso ao nascer, na coorte de nascimentos de Ribeirão Preto. A média de DMO da coluna apresentou relação diretamente proporcional com o tercil de peso ao nascer em ambos os sexos. Entre as mulheres, não houve diferença na média de DMO do fêmur proximal de acordo com o tercil de peso ao nascer²¹. Callréus e colaboradores também observaram que o baixo peso ao nascer estava negativamente associado com a DMO do corpo inteiro, quadril total e coluna lombar²³. Da mesma forma, Paldánus e colaboradores observaram menor DMO da coluna lombar dos 18 aos 27 anos em indivíduos que nasceram com peso inferior a 1500g²⁴.

Frost e colaboradores na Dinamarca, observaram após controle para o peso e altura atual, que apenas a DMO do corpo inteiro estava associada com o peso ao nascer, [β = 0,05 (p=0,001)], no entanto, este ajuste é inadequado, visto que estas variáveis são mediadoras²⁵. Ao avaliar a relação entre DMO e peso

ao nascer de participantes de coorte de nascimentos da Suécia, Byberg e colaboradores não encontraram associação ²⁶. Por outro lado, Balasuriya e colaboradores, observaram menor média de DMO no colo femoral, quadril total e corpo inteiro em nascidos com baixo peso ²⁷. Da mesma forma que Byberg, Valente não encontrou associação entre o peso ao nascer e a DMO na idade adulta, do corpo inteiro: β 0,02 (0,001;0,033), da coluna lombar: β 0,03 (0,003;0,053), do fêmur total: β 0,02 (-0,005;0,043) e do colo femoral: β 0,01 (-0,008;0,038) ²⁸. Outro estudo realizado na Austrália em coorte de nascimentos prematuros e com EBP, a DMO média do colo femoral e do quadril total, foi significativamente menor naqueles que nasceram extremamente prematuro e/ou com EBP, enquanto que a DMO da coluna lombar, não apresentou associação ²⁹.

Na revisão da literatura, foram identificados 12 artigos que analisaram a associação entre peso ao nascer e DMO na idade adulta, destes, apenas três não encontraram associação estatisticamente significativa. Os sítios avaliados foram: coluna lombar, colo femoral, quadril total, fêmur proximal, fêmur total, ante-braço e corpo inteiro.

2.2 Idade gestacional

Laitinen e colaboradores, na coorte de nascimentos da Finlândia, observaram maior frequência de baixa DMO do rádio distal em mulheres nascidas com idade gestacional menor do que 37 semanas e pequenas para idade gestacional. Enquanto que a baixa DMO do rádio ultra-distal, foi mais frequente entre os homens nascidos com menos de 37 semanas de idade gestacional e as mulheres nascidas pequenas para idade gestacional ¹⁹. Breukhoven e colaboradores observaram que pretermos apresentaram DMO do corpo inteiro e coluna lombar inferior do que aqueles nascidos a termo, no entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa ²². Xie e colaboradores, em estudo transversal, observaram que a DMO do colo femoral na idade adulta era maior naqueles que nasceram com idade gestacional maior do que 37 semanas ¹⁵.

A revisão da literatura identificou quatro artigos que avaliaram a associação entre idade gestacional e DMO na idade adulta ^{15, 19, 22, 29}, destes, apenas um não observou associação estatisticamente significativa entre

prematuridade e a maior perda de massa óssea na vida adulta ²². Apenas um estudo avaliou a DMO do rádio distal e do rádio ultra-distal, encontrando associação significativa com a idade gestacional superior a 37 semanas gestacionais e a maior DMO em ambos sítios ¹⁹. Todos estudos que avaliaram a DMO colo femoral na idade adulta, encontraram associação com a idade gestacional ^{15, 29}. Por outro lado, dos estudos que analisaram a DMO do corpo inteiro, nenhum observou associação com a idade gestacional ^{15, 22}. Não foram encontrados estudos que avaliassem a associação entre a restrição de crescimento intrauterino e a DMO na idade adulta.

3. JUSTIFICATIVA

A perda de densidade mineral óssea pode levar ao desenvolvimento da osteoporose, doença associada ao aumento no risco de fraturas, principalmente na coluna, colo femoral, pulso, quadril, pelve e braço ². Por conta da transição demográfica que o Brasil vem passando, estima-se um crescimento médio de seis anos na expectativa de vida até 2050, aumento que possivelmente refletirá na maior prevalência de osteoporose ³⁰.

As condições de nascimento têm associações importantes com diversos desfechos em saúde, geralmente vistos com mais atenção no período neonatal e na infância, no entanto, evidências indicam que estes impactos podem estar presentes também na vida adulta. No que diz respeito a associação com a DMO, vários estudos realizados com crianças e adolescentes tem observado a sua associação com a restrição de crescimento intrauterino (RCIU) o nascimento prematuro e o baixo peso ao nascer. Por outro lado, poucos estudos tem avaliado a associação com a DMO na idade adulta.

Desta forma, a realização desse estudo na coorte de nascimentos de Pelotas é importante para avaliar a associação entre as condições de nascimento e a massa óssea aos 30 anos, principalmente pela falta de literatura analisando esta faixa etária. Além da vantagem de possibilitar acompanhamento por um longo período de tempo, a importância de trabalhar com uma coorte prospectiva se deve ao fato de que as exposições e o desfecho são coletados no momento em que acontecem, minimizando a chance de viés de informação e memória.

4. MARCO TEÓRICO

A densidade mineral óssea (DMO) é considerada um indicador da saúde óssea, sendo determinada pela quantidade de massa óssea dividida pelo tamanho ósseo. A formação do tecido ósseo tem início no embrião, com menor quantidade de minerais e maior proporção de osteócitos e atinge o seu pico por volta dos 25 anos, quando alcança seu desenvolvimento ideal ^{1, 31}.

São considerados como fatores determinantes distais da DMO na idade adulta, o tabagismo materno, o consumo de álcool e a qualidade da dieta durante a gestação. A nicotina causa vasoconstrição na artéria uterina e na placenta, reduzindo o fluxo sanguíneo e a chegada de nutrientes e oxigênio ao feto, aumentando o risco de aborto espontâneo, rompimento de placenta, parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino e anomalias congênitas ^{32, 33}. Estes fatores são prejudiciais a microarquitetura óssea e a porosidade cortical, apresentando impacto negativo na DMO na vida adulta ³⁴.

Da mesma forma que o tabagismo, o consumo de álcool durante a gestação apresenta uma série de consequências a curto e longo prazo, incluindo o espectro de desordens fetais alcoólicas (FASD), que compreendem mudanças físicas, mentais e comportamentais que podem ocorrer ao longo da vida, devido ao álcool prejudicar a formação óssea e reduzir a quantidade de osteocalcina no organismo ^{35, 36}. A qualidade da dieta materna na gestação pode influenciar o desenvolvimento fetal, mulheres cujo padrão de dieta inclui frutas, vegetais, cereais e peixes, e evita alimentos processados, apresentam menor risco de parto prematuro, o que é associado com o menor risco de perda da DMO na idade adulta ³⁷.

Entre os fatores considerados como determinantes intermediários, destacam-se o crescimento intrauterino, a idade gestacional, o peso ao nascer e o nível socioeconômico na infância, que têm seus efeitos bastante conhecidos sobre a saúde infantil, porém, a associação com desfechos em saúde na idade adulta também é de grande relevância ¹³. O crescimento intrauterino adequado, a idade gestacional superior a 37 semanas e o peso ao nascer maior do que 2500 gramas, estão positivamente associados com a DMO na idade adulta ³⁸. O nível socioeconômico ao nascer está positivamente associado com a DMO na vida adulta, sendo decorrente do maior acesso a alimentação adequada, que influi fortemente na saúde óssea em todas fases da vida ^{39, 40}.

Ainda no que concerne os determinantes intermediários, encontra-se o sexo, a idade e o nível socioeconômico na idade adulta. As mulheres têm maior risco de perda da DMO, principalmente aquelas com idade avançada e que passam pela menopausa precoce, apresentam menor peso corporal, e consomem bebidas alcoólicas regularmente ⁴¹. Enquanto que a paridade, a massa corporal, o consumo de leite e a atividade física são considerados fatores de proteção para a massa óssea das mulheres ⁴². A maior escolaridade e renda também têm efeito protetor sob a perda de DMO, tendo sua associação sugerida pela influência do nível socioeconômico na maior frequência de atividade física e melhor alimentação, variáveis que estão positivamente associadas a DMO ⁴³.

Como determinantes proximais se encontram o tabagismo, a prática de atividade física, a alimentação, o consumo de bebidas alcoólicas e o nível socioeconômico. O hábito de fumar é um importante fator de risco para a perda da DMO, sendo frequentemente associado a osteoporose e o maior risco de fraturas ⁴. O efeito da interrupção do tabagismo, apesar de lento, mostra desaceleração importante na perda de massa óssea ⁴⁴. A prática de atividade física é recomendada para a prevenção de uma série de desordens em saúde, em relação a massa óssea, é essencial para o estímulo a formação e metabolismo ósseo, sendo assim a falta da sua prática pode impactar negativamente na DMO ⁴⁵. O padrão alimentar baseado em frutas, vegetais, cereais, peixe, leguminosas e legumes, está associado positivamente a saúde óssea, prevenindo distúrbios metabólicos ósseos e a osteoporose ⁴⁶. Enquanto que uma dieta baseada em alimentos de baixo valor nutricional, açucarados, embutidos e industrializados, pode aumentar o risco de perda de massa óssea ⁴. Evidências sugerem que o consumo do álcool, pode reduzir a atividade dos osteoblastos e osteoclastos, dessa forma modificando a DMO ⁴⁷. Frequentemente associado aos hábitos de atividade física e alimentação saudável, o nível socioeconômico mostra relação importante com a DMO desde a vida intrauterina até a idade adulta, onde o maior nível socioeconômico leva ao maior acesso às informações sobre a importância da atividade física e alimentação com maior teor de alimentos in natura e minimamente processados, assim trazendo menor risco de perda de DMO ^{43, 45, 46}.

4.1 Modelo teórico

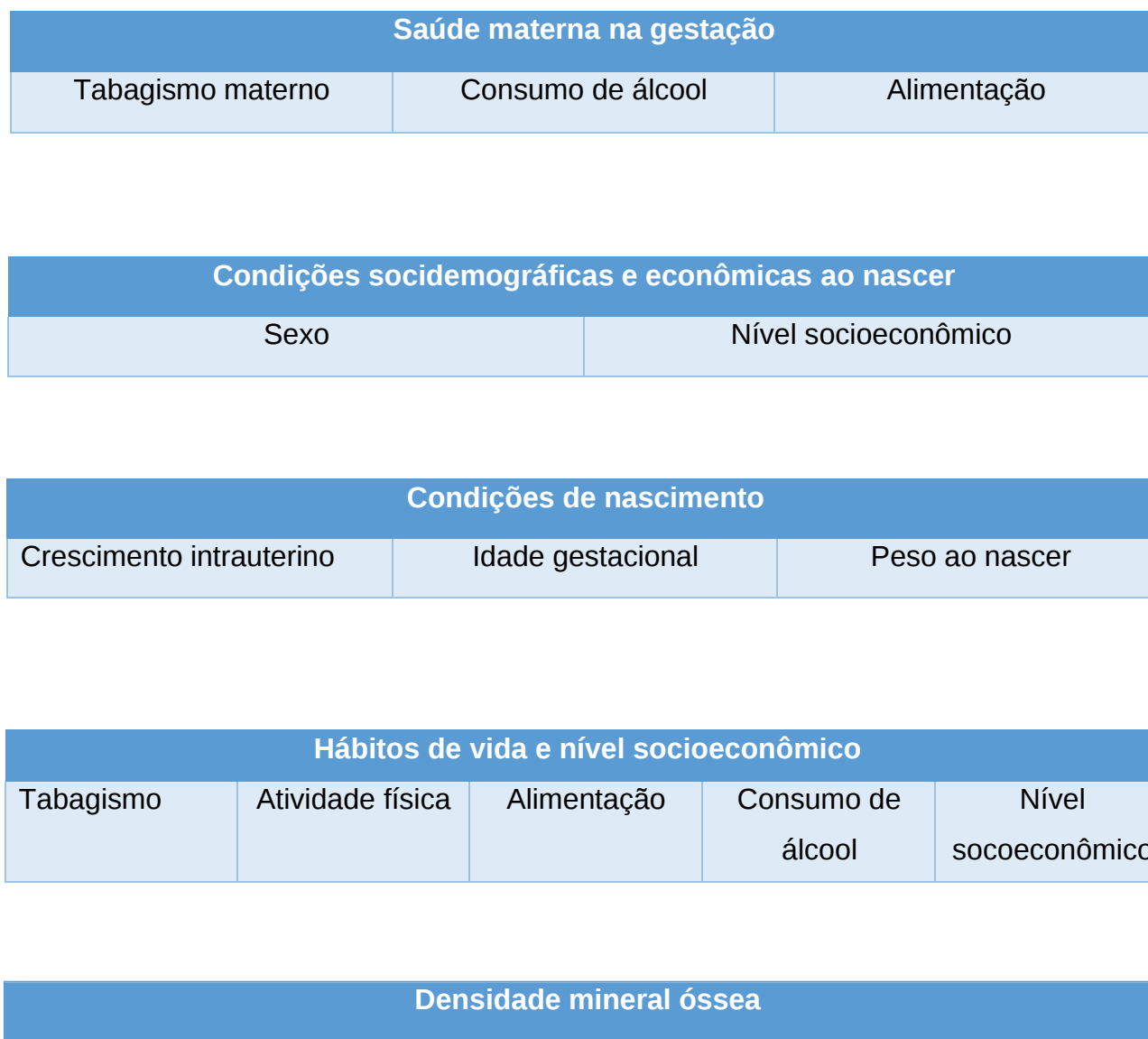


Figura 2. Modelo teórico dos determinantes da densidade mineral óssea na idade adulta.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo geral

Avaliar a associação das condições de nascimento com a densidade mineral óssea em adultos participantes da coorte de nascimentos de 1982 de Pelotas, RS.

5.2 Objetivos específicos

- Avaliar a associação da idade gestacional com a densidade mineral óssea aos 30 anos.
- Avaliar a associação do crescimento intrauterino com a densidade mineral óssea aos 30 anos.
- Avaliar a associação do peso ao nascer com a densidade mineral óssea aos 30 anos.

6. HIPÓTESES

A densidade mineral óssea da coluna lombar, colo femoral e do corpo inteiro será significativamente menor entre os indivíduos:

- Nascidos com idade gestacional menor de 37 semanas;
- Nascidos com peso menor de 2500g;
- Que nasceram pequenos para a idade gestacional;

7. METODOLOGIA

7.1 Delineamento

Estudo de coorte.

7.2 População-alvo

Participantes da coorte de nascimentos de 1982 de Pelotas, RS.

7.3 Critérios de inclusão

Participantes da coorte de 1982, que foram avaliados no acompanhamento de 2012 e que tenham informação sobre a massa óssea medida pelo DXA, o peso ao nascer e a idade gestacional.

7.4 Critérios de exclusão

Serão excluídos do estudo os participantes com as seguintes características no acompanhamento de 2012:

- Mulheres gestantes ou com suspeita de gravidez;
- Com próteses metálicas fixas em qualquer parte do corpo;
- Com peso corporal acima de 120kg;
- Em tratamento com suplemento de cálcio;

7.5 Metodologia da coorte de nascimentos de 1982 de Pelotas, RS

Em 1982 todas as maternidades da cidade de Pelotas foram visitadas diariamente e os nascimentos identificados. Aqueles recém-nascidos cuja família residia na zona urbana da cidade foram examinados e a suas mães entrevistadas, imediatamente após o nascimento. Estes indivíduos foram acompanhados em diferentes idades⁴⁸.

O último acompanhamento foi realizado em 2012 e 2013, aos 30 anos, quando 3701 participantes foram entrevistados e passaram por avaliação física e coleta de amostras biológicas, representando 68,1% da amostra original. Foram analisados os precursores de doenças crônicas complexas e seus riscos, a composição corporal, atividade física, dieta, capital humano e saúde mental ⁴⁹.

7.6 Desfecho

Densidade mineral óssea, definida como variável contínua, medida no corpo inteiro, coluna lombar e colo femoral. Foi utilizado o aparelho de absorciometria de dupla emissão de raios X, da marca Lunar GE, para avaliar a densidade mineral óssea, de forma contínua em gramas por centímetro quadrado no corpo inteiro, coluna lombar e colo femoral. Após a inserção dos dados do paciente no *software* do equipamento, ele era posicionado para a primeira avaliação.

A avaliação do corpo inteiro foi feita com o indivíduo posicionado no centro da mesa, na direção do braço mecânico do DXA, utilizando a linha central do equipamento como referência. O indivíduo era orientado a manter suas mãos viradas para o lado, com os polegares para cima, palmas direcionadas para as pernas e braços esticados ao longo do corpo. Para manter a união dos joelhos e tornozelos foram utilizadas faixas de velcro.

Para a avaliação da coluna lombar era reposicionado o braço do aparelho, retiradas as fitas de velcro dos joelhos e tornozelos e um bloco de espuma posicionado sob as pernas, sendo orientado que as mãos se mantivessem sobre o peito. O feixe de luz incide abaixo da cicatriz umbilical, avaliando as vértebras lombares L1 a L4.

Finalizando pela avaliação do colo femoral, ocorria a retirada do bloco de espuma e posicionamento do indivíduo com o aditamento de mensuração do fêmur. Utilizando as teclas de posicionamento de modo a coincidir o ponto vermelho do aparelho acima da coxa esquerda do indivíduo, ao nível de uma linha que passa abaixo do púbis. Após a tomada de medida do fêmur esquerdo, o aparelho automaticamente mensurava o fêmur direito.

7.7 Exposições

7.7.1 Peso ao nascer

O peso ao nascer foi medido pelas equipes dos hospitais, usando balança pediátrica que era calibrada semanalmente pela equipe de pesquisa. Os entrevistadores coletaram a informação sobre o peso ao nascer a partir dos registros das maternidades.

7.7.2 Idade gestacional

A idade gestacional foi calculada a partir da informação da mãe da data da última menstruação.

7.7.3 Restrição de crescimento intrauterino

A variável de restrição de crescimento intrauterino foi criada a partir das informações sobre peso ao nascer e idade gestacional, e em seguida classificada como peso ao nascer segundo idade gestacional ≤ 2 escore-z, através da escala de peso ao nascer para idade gestacional do Intergrowth – 21st Project⁵⁰.

7.8 Potenciais mediadores

Quadro 2. Descrição dos possíveis mediadores que serão utilizados na análise dos dados do presente projeto.

Ano de coleta	Variável	Definição	Tipo
2012	Estado nutricional aos 30 anos	IMC (kg/m ²)	Numérica contínua

7.9 Potenciais fatores de confusão

Quadro 3. Descrição dos possíveis confundidores que serão utilizados na análise dos dados do presente projeto.

Ano de coleta	Variável	Definição	Coleta dos dados	Tipo
1982	Sexo	Sexo do recém-nascido	Questionário perinatal. Sexo: masculino/feminino	Categórica nominal
1982	Tabagismo materno na gestação	Tabagismo materno na gestação	Questionário perinatal. Fumo: não; 1-14 cigarros/dia parte da gravidez; 1-14 cigarros/dia toda gravidez; ≥ 15 cigarros/dia parte gravidez; ≥ 15 cigarros/dia toda gravidez	Categórica nominal
1982	Renda familiar ao nascer	Renda familiar em salários mínimos	Questionário perinatal. Renda familiar do casal – SM: ≤ 1 ; 1,1 – 3; 3,1 – 6; 6,1 – 10; >10 .	Categórica ordinal

1982	Escolaridade materna	Anos completos de estudo	Questionário perinatal. Anos de estudo completados com sucesso: () anos.	Numérica discreta
1982	Cor da pele	Cor da pele da mãe	Questionário perinatal. Raça: branca; negra; outra;	Categórica nominal
1982	Estado nutricional materno no início da gestacao	IMC pré-gestacional	Questionário perinatal. Peso pré-gestacional em kg dividido pela altura em metros ao quadrado.	Numérica contínua

7.10 Seleção e treinamento de pessoal

A seleção de pessoal foi feita entre abril e maio de 2012. Os candidatos entregaram o currículo no Centro de Pesquisas em Saúde Dr. Amílcar Gigante e estes foram analisados e selecionados pelas coordenadoras do estudo. Os requisitos eram a idade maior de 18 anos, ensino médio completo e disponibilidade de tempo, preenchendo estes requisitos, o candidato era chamado para o treinamento.

7.11 Estudo piloto

O estudo piloto foi realizado em maio de 2012 para avaliação prévia da logística e funcionamento da clínica da coorte de 1982, com coordenadores, pesquisadores supervisores de campo e doutorandos como responsáveis. Após a seleção para entrevistadores, os candidatos aprovados e selecionados foram divididos em dois grupos, para que revezassem entre “participantes da coorte” e responsáveis pela coleta de dados. Desta forma foi possível estabelecer o fluxo entre a realização dos exames e dos questionários, além de estimar o tempo gasto.

7.12 Logística de campo

Entre 2011 e 2012 foi feita visita aos domicílios dos participantes, que receberam jornais informativos com o resumo de alguns resultados da coorte, além de recomendações relacionadas à saúde. A visita foi feita por motociclistas previamente treinados para identificação dos membros da coorte através de seus endereços. Foram coletadas assinaturas necessárias para o envio de

material biológico para análise no exterior e os endereços e telefones atualizados para o acompanhamento de 2012.

Foram geradas listas mensais de entrevistas a partir dos dados cadastrais atualizados, os indivíduos foram contatados através de ligações telefônicas, sendo convidados a visitar a clínica localizada nas instalações do Programa em Pós-Graduação em Epidemiologia da UFPel (PPGEpi/UFPel) para realização da entrevista, exames e avaliação da composição corporal.

Na clínica, foram aplicados questionários em PDA com questões sobre nível socioeconômico, escolaridade, eventos estressores, amizade, religião, saúde da mulher, qualidade de vida, emprego, composição familiar, uso de serviços de saúde, acidentes, atividade física, saúde mental, lazer, consumo alimentar, morbidade, internações hospitalares, álcool e fumo. Exames de composição corporal e avaliações antropométricas de peso, altura e circunferências também foram realizados.

Todos os membros da coorte que participaram, receberam lanche ao final dos exames e ajuda de custo para cobrir gastos com o seu deslocamento até a clínica.

7.13 Controle de qualidade

No acompanhamento de 2012, os participantes da coorte receberam um crachá com informações sobre todos os testes e procedimentos que seriam realizados, assim sendo possível controlar o fluxo da entrevista e dos exames. Supervisores do trabalho de campo acompanharam a coleta de dados pelas entrevistadoras previamente treinadas para aplicação dos instrumentos, que foram devidamente calibrados.

7.14 Plano de análise dos dados

A análise dos dados da coorte de nascimentos de 1982 será feita usando regressão linear. Para o controle das variáveis de confusão, será feita análise multivariável através da regressão linear múltipla, serão considerados como fatores de confusão as variáveis: sexo, tabagismo materno na gestação, renda familiar ao nascer, escolaridade materna, cor da pele e estado nutricional

materno no início da gestação. O programa estatístico *Stata* versão 15.0 será utilizado para a realização de todas as análises.

Para o cálculo de poder estatístico, através do comando “*sampsi*” do *Stata* foram adotadas as médias esperadas em cada grupo, baseando-se em resultados da revisão bibliográfica, a diferença esperada para as exposições foi de 0,2g ²⁹, resultando em um poder de 49,2% para a associação de peso ao nascer e 64,3% para a associação de idade gestacional.

8. DIVULGAÇÃO DOS DADOS

Os resultados do presente estudo serão divulgados por meio do volume final da dissertação e por um artigo científico que será submetido a revista na área de saúde pública e epidemiologia. Também será enviado resumo com os principais resultados para divulgação na imprensa.

9. ASPECTOS ÉTICOS

Todos os acompanhamentos da coorte de nascimentos de 1982 tiveram seus projetos submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas.

Os participantes receberam um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que constava informações sobre o acompanhamento, eventuais riscos e endereço de contato dos responsáveis do estudo. Antes da realização do DXA todas as mulheres foram avaliadas sobre a possibilidade de estarem grávidas, não sendo realizado o exame em casos de gravidez.

10. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Como limitação do estudo, deve-se considerar o fato de que osteoporose e outros problemas de saúde óssea, não são frequentemente encontrados na faixa etária (30 anos) dessa população, mas ainda assim, é importante avaliá-los nessa idade.

11. FINANCIAMENTO

O estudo da coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 foi financiado pela Fundação Wellcome Trust, Programa Nacional de Núcleos de Excelência – CNPq (PRONEX), Ministério da Saúde (Brasil), International Development Research Center (Canadá), United Nations Development Fund for Women (Reino Unido), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e o presente projeto foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Brasil – Código de Financiamento 001.

12. CRONOGRAMA

Quadro 4. Cronograma das atividades programadas para elaboração da dissertação.

Atividade	Período																							
	2021												2022											
	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D		
Escolha do tema																								
Revisão de literatura																								
Elaboração do projeto																								
Qualificação do projeto																								
Análise dos dados																								
Redação do volume final do artigo																								
Entrega da dissertação																								
Defesa da dissertação																								
Submissão do artigo																								

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tortora GJ, Derrickson B. Corpo Humano-: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia: Artmed Editora; 2016.
2. Pinto Neto AM, Soares A, Urbanetz AA, Souza ACdA, Ferrari AEM, Amaral B, et al. Consenso brasileiro de osteoporose 2002. Rev bras reumatol. 2002;343-54.
3. Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. Calcif Tissue Int. 2001;68(5):259-70.
4. Sheng B, Li X, Nussler AK, Zhu S. The relationship between healthy lifestyles and bone health: A narrative review. Medicine (Baltimore). 2021;100(8):e24684.
5. Wu Q, Magnus JH, Liu J, Bencaz AF, Hentz JG. Depression and low bone mineral density: a meta-analysis of epidemiologic studies. Osteoporos Int. 2009;20(8):1309-20.
6. Heikkinen J, Honkanen R, Williams L, Leung J, Rauma P, Quirk S, et al. Depressive disorders, anxiety disorders and subjective mental health in common musculoskeletal diseases: A review. Maturitas. 2019;127:18-25.
7. Fabiani R, Naldini G, Chiavarini M. Dietary Patterns in Relation to Low Bone Mineral Density and Fracture Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Nutr. 2019;10(2):219-36.
8. Pinheiro MB, Oliveira J, Bauman A, Fairhall N, Kwok W, Sherrington C. Evidence on physical activity and osteoporosis prevention for people aged 65+ years: a systematic review to inform the WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Int J Behav Nutr Phys Act. 2020;17(1):150.
9. Anagnostis P, Siolos P, Gkekakos NK, Kosmidou N, Artzouchaltzi AM, Christou K, et al. Association between age at menopause and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2019;63(2):213-24.
10. Waugh EJ, Lam MA, Hawker GA, McGowan J, Papaioannou A, Cheung AM, et al. Risk factors for low bone mass in healthy 40-60 year old women: a systematic review of the literature. Osteoporos Int. 2009;20(1):1-21.

11. Song SY, Kim Y, Park H, Kim YJ, Kang W, Kim EY. Effect of parity on bone mineral density: A systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2017;101:70-6.
12. Jones G, Riley MD, Dwyer T. Maternal diet during pregnancy is associated with bone mineral density in children: a longitudinal study. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54(10):749-56.
13. Hack M. Adult outcomes of preterm children. *J Dev Behav Pediatr*. 2009;30(5):460-70.
14. Martínez-Mesa J, Restrepo-Méndez MC, González DA, Wehrmeister FC, Horta BL, Domingues MR, et al. Life-course evidence of birth weight effects on bone mass: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):7-18.
15. Xie LF, Alos N, Cloutier A, Béland C, Dubois J, Nuyt AM, et al. The long-term impact of very preterm birth on adult bone mineral density. *Bone Rep*. 2019;10:100189.
16. Hamed HM, Purdie DW, Ramsden CS, Carmichael B, Steel SA, Howey S. Influence of birth weight on adult bone mineral density. *Osteoporos Int*. 1993;3(1):1-2.
17. Antoniadou L, MacGregor AJ, Andrew T, Spector TD. Association of birth weight with osteoporosis and osteoarthritis in adult twins. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(6):791-6.
18. te Velde SJ, Twisk JWR, van Mechelen W, Kemper HCG. Birth weight and musculoskeletal health in 36-year-old men and women: Results from the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Osteoporosis International*. 2004;15(5):382-8.
19. Laitinen J, Kiukaanniemi K, Heikkinen J, Koiranen M, Nieminen P, Sovio U, et al. Body size from birth to adulthood and bone mineral content and density at 31 years of age: results from the northern Finland 1966 birth cohort study. *Osteoporosis International*. 2005;16(11):1417-24.

20. Hovi P, Andersson S, Järvenpää AL, Eriksson JG, Strang-Karlsson S, Kajantie E, et al. Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight: a cohort study. *PLoS Med.* 2009;6(8):e1000135.
21. Schlüssel MM, de Castro JAS, Kac G, da Silva AAM, Cardoso VC, Bettiol H, et al. Birth weight and bone mass in young adults from Brazil. *Bone.* 2010;46(4):957-63.
22. Breukhoven PE, Leunissen RW, de Kort SW, Willemsen RH, Hokken-Koelega AC. Preterm birth does not affect bone mineral density in young adults. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(1):133-8.
23. Callréus M, McGuigan F, Åkesson K. Birth weight is more important for peak bone mineral content than for bone density: the PEAK-25 study of 1,061 young adult women. *Osteoporos Int.* 2013;24(4):1347-55.
24. Paldánus PM, Ivaska KK, Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Väänänen K, et al. Total and carboxylated osteocalcin associate with insulin levels in young adults born with normal or very low birth weight. *PLoS One.* 2013;8(5):e63036.
25. Frost M, Petersen I, Andersen TL, Langdahl BL, Buhl T, Christiansen L, et al. Birth Weight and Adult Bone Metabolism Are Unrelated: Results From Birth Weight–Discordant Monozygotic Twins. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2013;28(12):2561-9.
26. Byberg L, Michaëlsson K, Goodman A, Zethelius B, Koupil I. Birth weight is not associated with risk of fracture: results from two Swedish cohort studies. *J Bone Miner Res.* 2014;29(10):2152-60.
27. Balasuriya CND, Stunes AK, Mosti MP, Schei B, Indredavik MS, Hals IK, et al. Metabolic Outcomes in Adults Born Preterm With Very Low Birthweight or Small for Gestational Age at Term: A Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(12):4437-46.
28. Valente AMM. Associations of birth weight with dual-energy x-ray absorptiometry-determined body composition, bone densitometry and cardiometabolic risk profile in young women from the Nutritionists' Health Study. 2019.

29. Haikerwal A, Doyle LW, Patton G, Garland SM, Cheung MM, Wark JD, et al. Bone health in young adult survivors born extremely preterm or extremely low birthweight in the post surfactant era. *Bone*. 2021;143:115648.
30. Zanchetta J. Auditoria Regional da América Latina–Epidemiologia, custos e ônus da osteoporose em 2012. International Osteoporosis Foundation–Latin America Buenos Aires[acesso em 29 de março de 2019] Disponível em: www.iofbonehealth.org/datapublications/regional-audits/latin-america-regional-audit.
31. Junqueira LC, Carneiro J. Histologia básica. 10ª edição. Rio de Janeiro. 2004.
32. Pereira PP, Da Mata FA, Figueiredo AC, de Andrade KR, Pereira MG. Maternal Active Smoking During Pregnancy and Low Birth Weight in the Americas: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nicotine Tob Res*. 2017;19(5):497-505.
33. Viana KdJ, Taddei JAdAC, Cocetti M, Warkentin S. Peso ao nascer de crianças brasileiras menores de dois anos. *Cadernos de Saúde Pública*. 2013;29:349-56.
34. Pereira PPdS, Da Mata FAF, Figueiredo ACG, de Andrade KRC, Pereira MG. Maternal Active Smoking During Pregnancy and Low Birth Weight in the Americas: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nicotine & Tobacco Research*. 2017;19(5):497-505.
35. Augusto Varian N, Cruz LC, Ehrhardt A. Consumo de álcool por gestantes e as consequências para o feto: uma revisão de literatura. *Revista Ciência & Humanização do Hospital de Clínicas de Passo Fundo*. 2020;1(1):38-51.
36. Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, Jaffre C. Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. *Osteoporos Int*. 2012;23(1):1-16.
37. Englund-Ögge L, Brantsæter AL, Sengpiel V, Haugen M, Birgisdottir BE, Myhre R, et al. Maternal dietary patterns and preterm delivery: results from large prospective cohort study. *Bmj*. 2014;348:g1446.
38. Martinez-Mesa J, Restrepo-Méndez M, González D, Wehrmeister F, Horta B, Domingues M, et al. Life-course evidence of birth weight effects on bone mass:

systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2013;24(1):7-18.

39. Pearce MS, Relton CL, Groom A, Peaston RT, Francis RM. A lifecourse study of bone resorption in men ages 49-51years: the Newcastle Thousand Families cohort study. *Bone*. 2010;46(4):952-6.

40. Dennison EM, Syddall HE, Rodriguez S, Voropanov A, Day INM, Cooper C. Polymorphism in the Growth Hormone Gene, Weight in Infancy, and Adult Bone Mass. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(10):4898-903.

41. Anagnostis P, Siolos P, Gekas NK, Kosmidou N, Artzouchaltzi A-M, Christou K, et al. Association between age at menopause and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2019;63(2):213-24.

42. Frazão P, Naveira M. Fatores associados à baixa densidade mineral óssea em mulheres brancas. *Revista de Saúde Pública*. 2007;41(5):740-8.

43. Brennan SL, Pasco JA, Urquhart DM, Oldenburg B, Wang Y, Wluka AE. Association between socioeconomic status and bone mineral density in adults: a systematic review. *Osteoporos Int*. 2011;22(2):517-27.

44. Høidrup S, Prescott E, Sørensen TI, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M, et al. Tobacco smoking and risk of hip fracture in men and women. *Int JEpidemiol*. 2000;29(2):253-9.

45. Shuval K, Leonard T, Drope J, Katz DL, Patel AV, Maitin-Shepard M, et al. Physical activity counseling in primary care: insights from public health and behavioral economics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(3):233-44.

46. Melaku YA, Gill TK, Taylor AW, Adams R, Shi Z. Association between nutrient patterns and bone mineral density among ageing adults. *Clinical nutrition ESPEN*. 2017;22:97-106.

47. Lee W, Ko KR, Kim H-k, Lee DS, Nam I-J, Lim S, et al. Dehydrodiconiferyl alcohol inhibits osteoclast differentiation and ovariectomy-induced bone loss through acting as an estrogen receptor agonist. *Journal of natural products*. 2018;81(6):1343-56.

48. Barros FC, Victora CG, Horta BL, Gigante DP. Metodologia do estudo da coorte de nascimentos de 1982 a 2004-5, Pelotas, RS. *Revista de saude publica*. 2008;42:7-15.
49. Horta BL, Gigante DP, Gonçalves H, dos Santos Motta J, Loret de Mola C, Oliveira IO, et al. Cohort Profile Update: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *International Journal of Epidemiology*. 2015;44(2):441-e.
50. Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21Project. *The Lancet*. 2014;384(9946):857- 68.

II. Alterações do projeto de pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



ALTERAÇÕES DO PROJETO DE PESQUISA

LUÍSA SILVEIRA DA SILVA

PELOTAS, 2023

ALTERAÇÕES REALIZADAS NO PROJETO DE DISSERTAÇÃO

Visando o aumento do número de indivíduos da amostra, os participantes da coorte de nascimentos de 1993 de Pelotas, foram incluídos na análise, utilizando os dados do acompanhamento dos 22 anos.

Foi utilizado controle negativo para o desfecho, para avaliar se as associações observadas eram decorrentes de confusão residual. O desfecho negativo utilizado foi tabagismo (não/ sim), coletado aos 22 e 30 anos, e as variáveis de exposição e fatores de confusão foram as mesmas utilizadas na análise de regressão linear realizada no presente estudo.

III. Artigo com os principais resultados da pesquisa

Este artigo será submetido à revista Cadernos de Saúde Pública

Associação entre as condições de nascimento e a densidade mineral óssea de adultos das Coortes de Nascimentos de 1982 e 1993 de Pelotas, RS

Association between birth conditions and bone mineral density of adults of the birth cohorts of 1982 and 1993 of Pelotas, RS

Asociación entre condiciones de nacimiento y densidad mineral ósea de adultos de las cohortes de nacimiento de 1982 y 1993 de Pelotas, RS

Luísa Silveira da Silva^{1*}

Bernardo Lessa Horta¹

1. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal de Pelotas

*Endereço para correspondência:

Universidade Federal de Pelotas

Rua Marechal Deodoro, 1160 (3º andar)

CEP: 96020-220

Caixa Postal 464

Tel: (53) 32841300

Pelotas-RS

Resumo

Este estudo avaliou a associação do peso ao nascer, idade gestacional e crescimento intrauterino com a densidade mineral óssea em participantes das coortes de nascimentos de 1982 e 1993 de Pelotas, RS. A densidade mineral óssea foi medida por absorciometria de dupla emissão de raios X (DXA), e a associação com as condições de nascimento foi avaliada usando ANOVA, e regressão linear múltipla para o controle de confundimento pelas seguintes variáveis: sexo, renda familiar ao nascer, fumo na gestação, escolaridade materna, cor da pele materna e índice de massa corporal pré-gestacional. No presente estudo foram avaliados 6803 participantes das coortes de 1982 e 1993, aos 30 e 22 anos respectivamente. O peso ao nascer mostrou associação positiva com a densidade mineral óssea em todos os sítios, com maior diferença no colo femoral, e os nascidos com menos de 2000 gramas apresentaram em média -0.036 gramas/cm² (95% IC: - 0,064; -0,008) em relação aos nascidos com ≥ 3500 gramas. Idade gestacional e crescimento intrauterino apresentaram associação com densidade mineral no corpo inteiro e na coluna lombar, pré-termos apresentaram em média -0,023 gramas/cm² (95%IC: -0,040; -0,006) de densidade mineral óssea da coluna lombar, em relação aos nascidos com mais de 40 semanas gestacionais. Aqueles com escore z de peso ao nascer de acordo com a idade gestacional pelo menos 1,28 desvio-padrão abaixo da média tiveram em média -0,013 gramas/cm² (95% IC: -0,025; -0,001) de densidade mineral óssea do que aqueles com peso ao nascer acima da média. As condições de nascimento foram associadas com a densidade óssea.

Densidade óssea; Peso ao Nascer; Idade Gestacional; Retardo do Crescimento Fetal

Abstract

This study evaluated the association of birth weight, gestational age and intrauterine growth with bone mineral density among individuals enrolled in the 1982 and 1993 Pelotas birth cohorts. Bone mineral density was measured by double X-ray absorptiometry (DXA), and its association with birth conditions was evaluated using ANOVA, and multiple linear regression to control for confounding by: gender, family income at birth, smoking during pregnancy, maternal education, maternal skin color and pre-gestational body mass index. In the present study, 6,803 participants from 1982 and 1993, evaluated at 30 and 22 years old, respectively, were evaluated. Birth weight showed a positive association with bone mineral density in all sites, with greater difference in the femoral neck. Those born with less than 2000 grams presented on average -0.036 grams/cm² (95% CI: -0.064; -0.008) in to those with a birthweight $\geq$ 3500 grams. Gestational age and intrauterine growth were associated with mineral density in the whole body and lumbar spine, preterm presented on average -0.023 grams/cm² (95% CI: -0.040; -0.006) of bone mineral density of the lumbar spine, in relation to those born with more than 40 gestational weeks. Those whose birth weight z-score according to gestational age was at least 1.28 standard deviation below average had on average -0.013 grams/cm² (95% CI: -0.025; -0.001) of bone mineral density than those with above-average birth weight. Birth conditions were positively associated with bone mineral density.

Bone Density; Birth Weight; Gestational Age; Fetal Growth Retardation

Introdução

A densidade mineral óssea (DMO) é uma medida da quantidade de minerais, como cálcio e fósforo, nos ossos, que compõe a microarquitetura óssea. A diminuição da densidade mineral óssea está relacionada ao desenvolvimento da osteoporose, que principalmente em idades mais avançadas aumenta o risco de fraturas ¹. De acordo com a *International Osteoporosis Foundation*, após os 60 anos, uma em cada três mulheres e um em cada cinco homens, sofrerão fraturas devido à fragilidade óssea ².

A DMO aumenta entre o nascimento e o início da idade adulta, atingindo o seu pico por volta dos 25 anos de idade, tendendo a se estabilizar até os 45 a 50 anos, quando começa a ocorrer o declínio gradual. Nas mulheres, ocorre uma aceleração do declínio após o início da menopausa ¹. Nos Estados Unidos, a prevalência de osteoporose entre mulheres de 50 a 59 anos de idade é de 15,4%, aumentando para 34,9% naquelas com mais de 80 anos, já entre os homens, a prevalência não passa de 11,0% mesmo após os 80 anos de idade ³.

Entre os fatores contemporâneos associados com a DMO na idade adulta, o consumo de bebidas alcoólicas e o tabagismo estão negativamente relacionados com a massa óssea, enquanto a prática de atividade física e a dieta rica em vegetais, frutas, grãos, laticínios e carnes brancas estão positivamente associados com a DMO ⁴⁻⁷. Evidências indicam que fatores precoces também estariam associados à DMO e vários estudos têm relatado que o peso ao nascer e a idade gestacional estão positivamente relacionados com a DMO, tanto na infância como na vida adulta ⁸⁻¹⁰. No tocante ao crescimento intrauterino, menor número de estudos avaliou a associação e os resultados são heterogêneos. Enquanto Laitinen e colaboradores¹¹ observaram maior prevalência de baixa DMO entre indivíduos que sofreram restrição de crescimento intrauterino, Smith e colaboradores¹² relataram que o retardo de crescimento estava associado com maior perda de DMO na idade adulta, Hovi não observou tal associação¹³. Além das condições de nascimento, a dieta materna com a ingestão de minerais como o magnésio, fósforo e potássio e com baixo teor de gordura durante a gestação também estaria associada positivamente à DMO dos filhos ¹⁴.

Tendo em vista a importância de identificar fatores precoces que estejam associados a densidade mineral óssea, bem como o pequeno número de estudos que avaliaram a associação com o crescimento intrauterino. Decidimos conduzir o presente

estudo que tem por objetivo avaliar a associação do peso ao nascer, idade gestacional e crescimento intrauterino com a densidade mineral óssea em adultos participantes das coortes de nascimentos de 1982 e 1993 de Pelotas, RS.

Métodos

O presente artigo é baseado nos dados de duas coortes de nascimentos realizadas na cidade de Pelotas, RS. Em 1982 e 1993, todas maternidades da cidade foram visitadas diariamente, os nascimentos identificados e os recém-nascidos cuja família residia na zona urbana da cidade foram examinados e as mães entrevistadas, logo após o nascimento. Esses indivíduos têm sido acompanhados prospectivamente em diferentes idades ^{15, 16}.

Entre os meses de junho de 2012 e fevereiro de 2013, se tentou acompanhar todos participantes da coorte de 1982 e 3701 indivíduos foram avaliados, com uma idade média de 30,2 anos, que adicionados aos 325 óbitos identificados entre os participantes da coortes, representaram uma taxa de acompanhamento de 68,1% ¹⁶. Na coorte de 1993, entre outubro de 2015 e julho de 2016, também se tentou acompanhar todos participantes e 3810 indivíduos, com idade média de 22,6 anos, foram avaliados, representando uma taxa de acompanhamento de 76,3% ¹⁵.

O peso ao nascer foi medido logo após o parto, pelas equipes dos hospitais, usando balanças pediátricas que eram calibradas semanalmente pela equipe de pesquisa e a informação sobre essa variável foi coletada pela equipe da pesquisa, junto aos registros hospitalares. O peso ao nascer inferior a 2500 gramas foi usado como ponto de corte para definir a ocorrência de baixo peso ao nascer. A idade gestacional foi calculada a partir do relato da mãe sobre a data da última menstruação e foram considerados prematuros os indivíduos nascidos com menos de 37 semanas de idade gestacional. Para avaliar o crescimento intrauterino, inicialmente foi estimado o escore-z do peso ao nascer, a partir das informações sobre peso ao nascer, idade gestacional e sexo, usando a população de referência do *Intergrowth – 21st Project*, e o escore-z < -1,28 desvio-padrão foi usado como ponto de corte para definir a ocorrência de retardo de crescimento intrauterino. ¹⁷

Nos dois estudos, a DMO foi avaliada usando a absorciometria de dupla emissão de raios X (DXA), modelo Lunar - GE. A DMO em gramas por centímetro quadrado foi medida no corpo inteiro, coluna lombar e colo femoral. Foram excluídas

as gestantes, mulheres com suspeita de gravidez, aquelas participantes que tinham próteses metálicas fixas em qualquer parte do corpo, com peso corporal acima de 120kg, ou que tivessem em tratamento com suplemento de cálcio.

A análise dos dados utilizou o pacote estatístico *Stata* versão 15.0. Inicialmente, as médias foram comparadas, usando a ANOVA, e a regressão linear múltipla foi usada para o controle de confundimento, pelos seguintes potenciais fatores de confusão, sexo (masculino/ feminino), tabagismo materno na gestação (fumou/ parou de fumar na gravidez/ nunca fumou), renda familiar ao nascer (em salários-mínimos), escolaridade materna (anos completos de estudo), cor da pele materna (avaliada pelo entrevistador) e o índice de massa corporal materno pré-gestacional. Em um primeiro momento a análise foi estratificada por coorte, a fim de identificar se havia diferença na média de DMO entre as coortes de 1982 e 1993, visto que os participantes que nasceram em 1982, aos 30 anos, haviam recém passado pelo pico de massa óssea, enquanto os participantes que nasceram em 1993, aos 22 anos, ainda não haviam atingido o pico. Contudo, como não foi observada diferença entre os estratos, as análises do presente estudo foram realizadas com as duas coortes agrupadas. O Teste de *Wald* foi usado para avaliar a interação com sexo, adotando-se valor $p < 0,10$. Em todas as análises foi calculado o p-valor de tendência e categórico e o resultado com menor valor foi apresentado.

A fim de detectar a existência de possível confusão residual, o tabagismo na vida adulta foi utilizado como controle negativo do desfecho. Através de questionário, em ambas as coortes foram abordadas as seguintes questões: “Tu já tiveste o costume de fumar pelo menos uma vez por semana? (não/sim)” e “Tu ainda fumas? (não/sim)”. O controle negativo tem como objetivo reproduzir uma condição que não envolva o mecanismo causal hipotético, mas as mesmas fontes de viés da associação analisada originalmente. Não havendo associação com o desfecho negativo, sugere-se que as associações observadas não foram decorrentes de confundimento não controlado. Nesta análise foram utilizadas as mesmas variáveis de exposição e as estimativas foram ajustadas para os mesmos fatores de confusão das análises que avaliaram a associação das condições de nascimento com a densidade mineral óssea. Uma vez que o desfecho negativo era uma variável dicotômica, nesta análise foi utilizada a regressão de Poisson com ajuste robusto da variância, para estimar a razão de prevalência. O desfecho negativo foi medido nas visitas aos 22 e 30 anos das coortes de 1993 e 1982, respectivamente.

A *G-computation formula* ¹⁸ foi usada para verificar se a associação das condições de nascimento com a DMO era mediada pela porcentagem de gordura corporal aos 22 e 30 anos. Nestas análises foram incluídas como *base confounders* as variáveis sexo, tabagismo materno na gestação, renda familiar ao nascer, escolaridade materna, cor da pele materna e o índice de massa corporal materno pré-gestacional. O consumo de alimentos ultra processados, avaliado através do questionário de frequência alimentar, elaborado a partir da lista de alimentos incluída no instrumento proposto por Sichieri ^{19, 20}, e a atividade física em minutos medida por acelerômetro modelo GENEa (*Gravity Estimator of Normal Everyday Activity*), aos 22 e 30 anos, foram considerados como *post-confounders*.

Os dois projetos foram aprovados pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, registrados pelos Ofício nº 16/12 (Coorte de 1982) e protocolo nº 1.250.366 (Coorte de 1993). Para cada acompanhamento os participantes receberam um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), constando informações sobre o estudo e endereço de contato dos responsáveis.

Resultados

No presente estudo, 6803 participantes das coortes de 1982 e 1993 foram incluídos, por possuírem informações sobre pelo menos umas das variáveis referentes as condições de nascimento e a densidade mineral óssea. A Tabela 1 mostra que a prevalência de baixo peso ao nascer foi de 8,7%, enquanto 6,9% eram pré-termos. Em relação ao crescimento intrauterino, a prevalência de RCIU foi de 11,6%. No que diz respeito as condições socioeconômicas e demográficas, 64,5% dos participantes nasceram em famílias com renda inferior a três salários mínimos, cerca de metade das mães tinham até cinco anos completos de escolaridade (47,0%), e a maioria foi considerada como tendo cor da pele branca (79,3%). Cerca de um terço das mães relataram que fumaram durante a gestação (33,6%).

A Tabela 2 apresenta a associação entre as condições de nascimento e a densidade mineral óssea do corpo inteiro, colo femoral e coluna lombar na vida adulta. O peso ao nascer mostrou associação positiva com a DMO em todos os sítios, a maior diferença foi observada no colo femoral, indivíduos que nasceram com peso menor de 2000 gramas, apresentaram em média -0,036 gramas/cm² (95% intervalo de confiança: -0,064; -0,008) de DMO em relação aos que nasceram com mais de 3500 gramas. Mesmo após o ajuste para possíveis fatores de confusão, a idade gestacional também

apresentou associação positiva com a DMO do corpo inteiro ($p= 0,007$) e coluna lombar ($p= 0,003$), indivíduos que nasceram antes de completar 37 semanas de gestação, apresentaram em média $-0,023$ gramas/cm² (95% intervalo de confiança: $-0,040$; $-0,006$) de DMO da coluna lombar, quando comparados com os nascidos com mais de 40 semanas, enquanto para o colo femoral não foi observada associação. O crescimento intrauterino também apresentou associação positiva com a DMO do corpo inteiro e da coluna lombar, no colo femoral, após ajuste para fatores de confusão, foi observado que indivíduos que apresentaram retardo de crescimento intrauterino, tiveram em média $-0,013$ gramas/cm² (95% intervalo de confiança: $-0,025$; $-0,001$) de DMO do que aqueles cujo ao peso ao nascer estava acima da média de acordo com a idade gestacional e sexo. Nenhuma das associações foram modificadas por sexo (p de interação $> 0,15$).

A Tabela 3 mostra que o tabagismo estava associado com o peso ao nascer na análise bruta, e após o ajuste para as variáveis de confusão, a associação desapareceu. Em relação à idade gestacional e crescimento intrauterino, não foi observado associação com o tabagismo na análise bruta, no entanto, as razões de prevalência tiveram sua magnitude minimizada após o ajuste para as variáveis de confusão.

A análise de mediação mostrou que a porcentagem de gordura corporal na vida adulta capturou no máximo 33,3% da associação entre condições de nascimento e DMO nos sítios avaliados, mas o intervalo de confiança do efeito indireto incluiu a nulidade. Portanto, o efeito indireto não foi estatisticamente significativo (Tabela 4).

Discussão

Este estudo mostrou que na vida adulta, os indivíduos que nasceram com baixo peso, prematuros e/ou sofreram restrição de crescimento intrauterino, apresentam menor densidade mineral óssea no corpo inteiro e coluna lombar. Para o colo femoral a densidade mineral óssea também foi menor naqueles que nasceram com baixo peso ou com retardo de crescimento intrauterino. As presentes associações não foram modificadas pelo sexo.

A relação do peso ao nascer com a DMO pode decorrer do processo de crescimento acelerado que é observado na primeira infância, onde o peso ao nascer influencia de forma positiva o acúmulo de cálcio nos ossos ^{9, 21}. O peso ao nascer também está positivamente associado com os níveis basais de hormônio do crescimento e cortisol, que estão envolvidos tanto com o pico de massa óssea que ocorre ao redor dos 25 anos de idade, quanto com a perda de massa óssea na vida adulta. Portanto, o baixo peso ao nascer poderia influenciar no menor pico de massa óssea, assim como a

perda acelerada da DMO ²². Duas revisões sistemáticas indicaram que a associação positiva entre peso ao nascer e saúde óssea na infância, também é observada em adultos e adolescentes, mas com menor magnitude. ^{9, 23}.

Durante a gestação, cerca de 80% do acúmulo de minerais ósseos ocorre no terceiro trimestre de gestação. Portanto, o parto prematuro interromperia o desenvolvimento ósseo fetal, e uma vez que após o nascimento, ocorre queda dos níveis séricos de cálcio, devido ao rompimento do fornecimento de minerais e nutrientes pelo cordão umbilical, e a recuperação dos níveis ideais provém do aleitamento materno, mas recém nascidos prematuros não têm absorção intestinal eficiente, ^{24, 25} o que explicaria a associação negativa entre prematuridade e densidade mineral óssea.

Estudo de caso e controle realizado na Austrália, apontou que em relação aos adultos nascidos a termo, os prematuros apresentaram menor DMO, mas apenas quando a análise não foi ajustada para altura e peso ¹⁰. Por outro lado, em coorte de nascimentos do Centro Médico Universitário de Erasmus, não foi encontrada diferença significativa entre a DMO de nascidos pré-termos e a termos, mesmo após ajuste para possíveis variáveis de confusão ⁸. Já na coorte de nascimentos de Montreal, Canadá, foi observado que os participantes que nasceram prematuros, apresentaram menor DMO em relação aos que nasceram a termo, especialmente no colo femoral ²⁶.

No nosso estudo o retardo de crescimento intrauterino, esteve associado com menor DMO no corpo inteiro e coluna lombar. O transporte de cálcio e fosfato realizado pela placenta, pode ser interrompido quando o feto está sofrendo restrição de crescimento, provocando osteopenia antes mesmo do nascimento ²⁷. O retardo de crescimento intrauterino pode ser resultante do tamanho insuficiente da placenta para atender às necessidades nutricionais do feto, principalmente no terceiro trimestre da gestação, promovendo alterações hormonais para adaptar o organismo ao menor aporte calórico e proteico, e preservando órgãos vitais ²⁸. As alterações hormonais advindas da restrição de crescimento na vida intrauterina podem ser associadas negativamente aos níveis basais de hormônio do crescimento (GH) na infância, hormônio que ativa a formação e reabsorção óssea por mecanismos diretos e indiretos, e sua deficiência contribui para a diminuição na mineralização, acelerando a perda óssea na vida adulta ²⁹⁻³¹.

Diferente do presente estudo, Hovi e colaboradores¹³ não identificaram associação entre o retardo de crescimento intrauterino e a saúde óssea na vida adulta, no entanto, os autores ajustaram a análise apenas para variáveis pós-concepção. Ao

controlar a análise para variáveis pós-concepção, as análises foram ajustadas para possíveis mediadores, bloqueando caminhos causais e subestimando a magnitude da associação entre exposição e desfecho. Por outro lado, estudo de caso-controle realizado com indivíduos com muito baixo peso e que sofreram RCIU e foram tratados em unidade de tratamento intensivo (UTI) neonatal, demonstrou associação negativa com a perda de DMO na vida adulta ¹². Embora este estudo não tenha avaliado crianças que passaram por cuidados intensivos, pois em 1982 não havia UTI neonatais na cidade, os resultados apontam para a mesma direção. Laitinen e colaboradores¹¹ analisaram a prevalência de baixa DMO e encontraram maiores prevalências entre indivíduos que sofreram restrição de crescimento intrauterino.

Dentre as limitações do estudo, está a forma como a idade gestacional foi avaliada, o relato materno da data da última menstruação está sujeito a erro não diferencial, podendo subestimar a magnitude da força de associação ³². Contudo, foi encontrada associação estatisticamente significativa, portanto não podemos atribuir que as associações observadas, ocorreram devido a um erro na medida da idade gestacional. Por outro lado, o DXA, apesar do seu alto custo financeiro, é um aparelho considerado padrão-ouro para avaliação da massa óssea, sendo destacado também como uma das vantagens do presente estudo, por ser um método não invasivo, com boa precisão e acurácia em suas medidas. Como demais vantagens, salienta-se o delineamento de coorte, a avaliação da massa óssea no seu pico, possibilitando observar a relação das condições de nascimento com a densidade mineral óssea ao final do período de desenvolvimento ósseo. O uso de controle negativo permite afirmar que as associações observadas não são decorrentes de confusão residual, uma vez que a associação com o desfecho negativo não foi estatisticamente significativa após controle para confusão.

Os dados do presente estudo sugerem que peso ao nascer, idade gestacional e crescimento intrauterino estão positivamente associados com a densidade mineral óssea na vida adulta. Apesar de não podermos inferir causalidade com base no delineamento utilizado, estudos realizados com crianças e adolescentes, indicam que a magnitude da associação é minimizada na adolescência. Em adultos, a associação entre as condições de nascimento e a densidade mineral óssea têm mostrado a mesma direção, no entanto, existem poucos estudos avaliando esta população, havendo necessidade de mais estudos com essa faixa etária. Considerando o fenômeno de inversão demográfica observado em países em desenvolvimento, a identificação de fatores precoces que estejam associados a perda de densidade mineral óssea, torna-se essencial para o desenvolvimento de

políticas de saúde pública voltadas à prevenção e manejo dos fatores de risco de doenças relacionadas à saúde óssea.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não há qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

Colaboradores

L. S. Silva contribuiu com a concepção do projeto, análise e interpretação de dados e redação do artigo. B. L. Horta contribuiu com a revisão crítica relevante do conteúdo intelectual, aprovação final da versão a ser publicada e foi responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

Agradecimentos

Os estudos das Coortes de Nascimentos de Pelotas de 1982 e 1993 foram financiados pela Fundação Wellcome Trust, Programa Nacional de Núcleos de Excelência – CNPq (PRONEX), Ministério da Saúde (Brasil), International Development Research Center (Canadá), United Nations Development Fund for Women (Reino Unido), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e o presente estudo foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Brasil – Código de Financiamento 001.

Referências

1. Tortora GJ, Derrickson B. Corpo Humano-: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia: Artmed Editora; 2016.
2. IOF IOF-. Epidemiology of Osteoporosis and Fragility Fractures 2020 [
3. Wright NC, Looker AC, Saag KG, Curtis JR, Delzell ES, Randall S, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *Journal of bone and mineral research*. 2014;29(11):2520-6.
4. Gabel L, Macdonald HM, Nettlefold L, McKay HA. Physical activity, sedentary time, and bone strength from childhood to early adulthood: a mixed longitudinal HR-pQCT study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(7):1525-36.
5. Jensen KH, Riis KR, Abrahamsen B, Händel MN. Nutrients, diet, and other factors in prenatal life and bone health in young adults: a systematic review of longitudinal studies. *Nutrients*. 2020;12(9):2866.
6. Cheraghi Z, Doosti-Irani A, Almasi-Hashiani A, Baigi V, Mansournia N, Etminan M, et al. The effect of alcohol on osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug and alcohol dependence*. 2019;197:197-202.
7. Sheng B, Li X, Nussler AK, Zhu S. The relationship between healthy lifestyles and bone health: A narrative review. *Medicine*. 2021;100(8).
8. Breukhoven PE, Leunissen RW, de Kort SW, Willemsen RH, Hokken-Koelega AC. Preterm birth does not affect bone mineral density in young adults. *European journal of endocrinology*. 2011;164(1):133.
9. Martinez-Mesa J, Restrepo-Méndez M, González D, Wehrmeister F, Horta B, Domingues M, et al. Life-course evidence of birth weight effects on bone mass: systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2013;24(1):7-18.
10. Haikerwal A, Doyle LW, Patton G, Garland SM, Cheung MM, Wark JD, et al. Bone health in young adult survivors born extremely preterm or extremely low birthweight in the post surfactant era. *Bone*. 2021;143:115648.
11. Laitinen J, Kiukaanniemi K, Heikkinen J, Koironen M, Nieminen P, Sovio U, et al. Body size from birth to adulthood and bone mineral content and density at 31 years of age: results from the northern Finland 1966 birth cohort study. *Osteoporosis international*. 2005;16(11):1417-24.

12. Smith C, Wright N, Wales J, Mackenzie C, Primhak R, Eastell R, et al. Very low birth weight survivors have reduced peak bone mass and reduced insulin sensitivity. *Clinical endocrinology*. 2011;75(4):443-9.
13. Hovi P, Andersson S, Järvenpää A-L, Eriksson JG, Strang-Karlsson S, Kajantie E, et al. Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight: a cohort study. *PLoS medicine*. 2009;6(8):e1000135.
14. Jones G, Riley M, Dwyer T. Maternal diet during pregnancy is associated with bone mineral density in children: a longitudinal study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2000;54(10):749-56.
15. Gonçalves H, Assunção MC, Wehrmeister FC, Oliveira IO, Barros FC, Victora CG, et al. Cohort profile update: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort follow-up visits in adolescence. *International journal of epidemiology*. 2014;43(4):1082-8.
16. Horta BL, Gigante DP, Goncalves H, dos Santos Motta J, Loret de Mola C, Oliveira IO, et al. Cohort profile update: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *International journal of epidemiology*. 2015;44(2):441-e.
17. Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *The Lancet*. 2014;384(9946):857-68.
18. Daniel RM, De Stavola BL, Cousens SN. gformula: Estimating causal effects in the presence of time-varying confounding or mediation using the g-computation formula. *The Stata Journal*. 2011;11(4):479-517.
19. Sichieri R, Everhart J. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. *Nutrition Research*. 1998;18(10):1649-59.
20. Schneider BC, Motta JVdS, Muniz LC, Bielemann RM, Madruga SW, Orlandi SP, et al. Desenho de um questionário de frequência alimentar digital autoaplicado para avaliar o consumo alimentar de adolescentes e adultos jovens: coortes de nascimentos de Pelotas, Rio Grande do Sul. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2016;19:419-32.
21. Yu XH, Wei YY, Zeng P, Lei SF. Birth weight is positively associated with adult osteoporosis risk: observational and Mendelian randomization studies. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2021;36(8):1469-80.
22. Cooper C, Westlake S, Harvey N, Javaid K, Dennison E, Hanson M. Developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporosis International*. 2006;17(3):337-47.

23. Dötsch J. Low birth weight, bone metabolism and fracture risk. *Dermato-endocrinology*. 2011;3(4):240-2.
24. Wood CL, Wood AM, Harker C, Embleton ND. Bone mineral density and osteoporosis after preterm birth: the role of early life factors and nutrition. *International journal of endocrinology*. 2013;2013.
25. Done SL. Fetal and neonatal bone health: update on bone growth and manifestations in health and disease. *Pediatric radiology*. 2012;42(1):158-76.
26. Xie LF, Alos N, Cloutier A, Béland C, Dubois J, Nuyt AM, et al. The long-term impact of very preterm birth on adult bone mineral density. *Bone reports*. 2019;10:100189.
27. Nallagonda S, Nallagonda M, Deorukhkar A. Metabolic bone disease of prematurity—an overview. *Paediatrics and Child Health*. 2017;27(1):14-7.
28. Finken MJ, van der Steen M, Smeets CC, Walenkamp MJ, de Bruin C, Hokken-Koelega AC, et al. Children born small for gestational age: differential diagnosis, molecular genetic evaluation, and implications. *Endocrine reviews*. 2018;39(6):851-94.
29. Tritos NA, Klibanski A. Chapter Nine - Effects of Growth Hormone on Bone. In: Casanueva FF, editor. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 138: Academic Press; 2016. p. 193-211.
30. Lem AJ, van der Kaay DCM, Hokken-Koelega ACS. Bone Mineral Density and Body Composition in Short Children Born SGA during Growth Hormone and Gonadotropin Releasing Hormone Analog Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(1):77-86.
31. Finken MJ, van der Steen M, Smeets CCJ, Walenkamp MJE, de Bruin C, Hokken-Koelega ACS, et al. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocrine Reviews*. 2018;39(6):851-94.
32. Whitcomb BW, Naimi AI. Things Don't Always Go as Expected: The Example of Nondifferential Misclassification of Exposure—Bias and Error. *American Journal of Epidemiology*. 2020;189(5):365-8.

Tabela 1. Características dos participantes das coortes de nascimentos de 1982 e 1993 de Pelotas, RS.

Variáveis	N	%
Sexo		
Masculino	3263	48,0
Feminino	3540	52,0
Peso ao nascer (gramas)		
<2000	121	1,8
2000 a 2499	469	6,9
2500 a 2999	1779	26,2
3000 a 3499	2593	38,1
≥ 3500	1838	27,0
Idade gestacional (semanas)		
<37	421	6,9
37 a 40	4858	79,8
>40	810	13,3
Peso ao nascer de acordo com a idade gestacional e sexo (escore-z)		
<-1,28	706	11,6
-1,28 a 0	2769	45,5
>0	2611	42,9
Renda familiar ao nascer (SM)		
≤1	1259	18,7
1,1 a 3	3080	45,8
3,1 a 6	1472	21,9
6,1 a 10	480	7,1
>10	432	6,4
Tabagismo materno na gestação		
Não	4516	66,4
Sim	2287	33,6
Escolaridade materna (anos)		
0 a 5	3191	47,0
6 a 9	2160	31,8
10 a 12	873	12,8
≥13	569	8,4
Cor da pele		
Branca	5393	79,3
Não branca	1407	20,7
IMC pré-gestacional (kg/m²)		
<18,5	515	8,3
18,5 a 24,9	4287	68,9
25,0 a 29,9	1128	18,1
≥30,0	289	4,6
Densidade mineral óssea (g/cm²)	Média	DP
Corpo inteiro	1,21	0,10
Colo femoral	1,08	0,15
Coluna lombar	1,22	0,14

Tabela 2. Média bruta e análise ajustada da associação entre as condições de nascimento e densidade mineral óssea do corpo inteiro, colo femoral e coluna lombar na vida adulta dos participantes das coortes de nascimentos de Pelotas de 1982 e 1993.

Variáveis	DMO Corpo inteiro (g/cm ²)		DMO Colo femoral (g/cm ²)		DMO Coluna lombar (g/cm ²)	
	Média (IC 95%)	Ajustado β (IC 95%) ¹	Média (IC 95%)	Ajustado β (IC 95%) ¹	Média (IC 95%)	Ajustado β (IC 95%) ¹
Peso ao nascer (g)						
<2000		p= <0,001*		p= 0,002*		p= <0,001*
2000 a 2499	1,18 (1,16; 1,20)	-0,023 (-0,040; -0,006)	1,02 (0,99; 1,06)	-0,036 (-0,064; -0,008)	1,18 (1,15; 1,20)	-0,034 (-0,061; -0,008)
2500 a 2999	1,19 (1,18; 1,19)	-0,021 (-0,031; -0,012)	1,05 (1,03; 1,06)	-0,019 (-0,034; -0,003)	1,20 (1,19; 1,21)	-0,020 (-0,035; -0,005)
3000 a 3499	1,20 (1,19; 1,20)	-0,014 (-0,020; -0,008)	1,06 (1,05; 1,07)	-0,006 (-0,016; 0,003)	1,20 (1,20; 1,21)	-0,013 (-0,022; -0,003)
≥ 3500	1,21 (1,21; 1,21)	-0,007 (-0,012; -0,001)	1,07 (1,07; 1,08)	0,001 (-0,008; 0,009)	1,22 (1,21; 1,22)	-0,002 (-0,011; 0,005)
Idade gestacional (semanas)	1,23 (1,22; 1,23)	Referência (0)	1,08 (1,08; 1,09)	Referência (0)	1,22 (1,22; 1,23)	Referência (0)
<37		p= 0,007*		p= 0,504*		p= 0,003*
37 a 40	1,20 (1,19; 1,21)	-0,012 (-0,023; -0,002)	1,07 (1,05; 1,08)	0,004 (-0,013; 0,021)	1,20 (1,19; 1,21)	-0,023 (-0,040; -0,006)
>40	1,21 (1,21; 1,21)	-0,009 (-0,015; -0,002)	1,07 (1,07; 1,08)	0,005 (-0,005; 0,016)	1,21 (1,21; 1,22)	-0,013 (-0,024; -0,002)
Peso ao nascer de acordo com a idade gestacional e sexo (escore-z)	1,22 (1,21; 1,22)	Referência (0)	1,07 (1,06; 1,08)	Referência (0)	1,23 (1,22; 1,24)	Referência (0)
<-1,28		p= <0,001*		p= 0,070*		p= 0,007*
-1,28 a 0	1,20 (1,20; 1,21)	-0,011 (-0,019; -0,004)	1,07 (1,05; 1,08)	-0,013 (-0,025; -0,001)	1,20 (1,19; 1,21)	-0,015 (-0,027; -0,003)
>0	1,21 (1,20; 1,21)	-0,007 (-0,012; -0,002)	1,07 (1,07; 1,08)	-0,002 (-0,010; 0,005)	1,21 (1,21; 1,22)	-0,006 (-0,014; 0,001)
	1,21 (1,21; 1,22)	Referência (0)	1,07 (1,07; 1,08)	Referência (0)	1,22 (1,21; 1,23)	Referência (0)

¹Análise ajustada para sexo, renda familiar ao nascer, fumo materno na gestação, escolaridade materna, cor da pele da mãe e IMC pré-gestacional

*Valor-p de tendência linear

Tabela 3. Controle negativo da associação entre as condições de nascimento e tabagismo na vida adulta dos participantes das coortes de nascimentos de 1982 e 1993 de Pelotas, RS.

Variáveis	Tabagismo	
	Análise bruta	Análise ajustada ¹
	RP (IC95%)	RP (IC95%)
Peso ao nascer (g)		
<2499	1,18 (1,01; 1,38)	1,13 (0,95; 1,34)
2500 a 2999	1,06 (0,94; 1,18)	1,03 (0,91; 1,16)
3000 a 3499	1,06 (0,95; 1,18)	1,06 (0,95; 1,19)
≥ 3500	Referência (1,0)	Referência (1,0)
Idade gestacional (semanas)		
<37	1,05 (0,88; 1,25)	1,01 (0,84; 1,21)
≥ 37	Referência (1,0)	Referência (1,0)
Peso ao nascer de acordo com a idade gestacional e sexo (escore-z)		
<-1,28	1,02 (0,89; 1,18)	0,94 (0,80; 1,09)
-1,28 a 0	1,05 (0,96; 1,16)	1,00 (0,90; 1,10)
>0	Referência (1,0)	Referência (1,0)

¹ Análise ajustada para sexo, renda familiar ao nascer, fumo materno na gestação, escolaridade materna, cor da pele da mãe e IMC pré-gestacional
RP= Razão de prevalência

Tabela 4. Análise de mediação da associação entre a porcentagem de gordura corporal e as condições de nascimento e densidade mineral óssea do corpo inteiro, colo femoral e coluna lombar na vida adulta dos participantes das coortes de nascimentos de Pelotas de 1982 e 1993.

Variáveis	DMO Corpo inteiro			DMO Colo femoral			DMO Coluna lombar		
	Efeito total β (IC95%)	NIE β (IC95%)	Mediado %	Efeito total β (IC95%)	NIE β (IC95%)	Mediado %	Efeito total β (IC95%)	NIE β (IC95%)	Mediado %
Peso ao nascer (g)	0,008 (0,004;0,013)	0,001 (-0,002;0,004)	7,5	0,009 (0,002; 0,016)	0,001 (-0,004;0,006)	11,1	0,010 (0,004;0,017)	0,001 (-0,005;0,006)	10,0
Idade gestacional (semanas)	0,006 (-0,001;0,013)	0,002 (-0,002;0,005)	33,3	-0,004 (-0,015;0,007)	0,001 (-0,005; 0,007)	0	0,010 (-0,001;0,021)	0,001 (-0,005;0,006)	10,0
Peso ao nascer de acordo com a idade gestacional e sexo (escore-z)	0,005 (-0,001;0,010)	-0,001 (-0,004;0,003)	0	0,002 (-0,007;0,011)	-0,001 (-0,008;0,004)	0	0,005 (-0,004;0,013)	-0,001 (-0,007;0,004)	0

NIE= Efeito natural indireto.

IV. Nota para imprensa

Pesquisa investiga relação entre as condições de nascimento e a densidade óssea na vida adulta

A densidade mineral óssea mede a quantidade de minerais presentes nos ossos e é considerada um indicador da saúde óssea e a sua perda pode levar ao desenvolvimento da osteoporose, que está associada ao maior risco de fraturas, principalmente entre idosos.

Estudo realizado pela Universidade Federal de Pelotas, com participantes das Coortes de Nascimentos de 1982 e 1993 de Pelotas, avaliou a associação entre peso ao nascer, idade gestacional e crescimento intrauterino com a densidade mineral óssea na vida adulta. Foram avaliados 6803 participantes das coortes de 1982 e 1993 aos 22 e 30 anos respectivamente. Indivíduos que nasceram com baixo peso, prematuros e/ou com peso ao nascer de acordo com idade gestacional abaixo da média, apresentaram menor densidade mineral óssea do corpo inteiro, colo femoral e coluna lombar na vida adulta. A pesquisa também observou que a composição corporal não é responsável pela associação das condições de nascimento com a densidade óssea.

O estudo foi conduzido pela mestranda Luísa Silveira da Silva, sob orientação do professor Dr. Bernardo Lessa Horta, do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas. A publicação completa do estudo pode ser encontrada na página do Programa (<http://www.epidemio-ufpel.org.br/site/content/home/index.php>).