



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE SAÚDE COMUNITÁRIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA**

**NAYRANNE HIVINA CARVALHO TAVARES**

**O BAIXO PESO AO NASCER ESTÁ ASSOCIADO AO MENOR CONTEÚDO  
MINERAL ÓSSEO NA VIDA ADULTA? RESULTADOS DO ESTUDO  
LONGITUDINAL DE SAÚDE DE ADULTO (ELSA-BRASIL)**

**FORTALEZA**

**2019**

NAYRANNE HIVINA CARVALHO TAVARES

O BAIXO PESO AO NASCER ESTÁ ASSOCIADO AO MENOR CONTEÚDO MINERAL  
ÓSSEO NA VIDA ADULTA? RESULTADOS DO ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE  
DE ADULTO (ELSA-BRASIL)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Larissa Fortunato Araújo.

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Carolina Gomes Coelho.

FORTALEZA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- T231b Tavares, Nayranne Hivina Carvalho.  
O Baixo Peso ao Nascer está associado ao menor Conteúdo Mineral Ósseo na vida adulta? Resultados do Estudo Longitudinal de Saúde de Adulto (ELSA-BRASIL) / Nayranne Hivina Carvalho Tavares. – 2019.  
67 f.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, 2019.  
Orientação: Prof. Dr. Larissa Fortunato Araújo.  
Coorientação: Prof. Dr. Carolina Gomes Coelho.

1. Peso ao Nascer. 2. Densidade Óssea. 3. ELSA-Brasil. I. Título.

CDD 610

---

NAYRANNE HIVINA CARVALHO TAVARES

BAIXO PESO AO NASCER ESTÁ ASSOCIADO AO MENOR CONTEÚDO MINERAL  
ÓSSEO NA VIDA ADULTA? RESULTADOS DO ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE  
DE ADULTO (ELSA-BRASIL)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Saúde Pública da Universidade  
Federal do Ceará, como requisito parcial à  
obtenção do título de Mestre em Saúde Pública.  
Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Larissa Fortunato Araújo (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Carolina Gomes Coelho (Coorientadora)  
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

---

Prof. Dr. Hermano Alexandre Lima Rocha  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Sandhi Maria Barreto  
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

A Deus, que me permite alcançar os sonhos que  
Ele sonhou para mim;  
À minha família – Vanderlândia, Gleoçon,  
Nayana e Emerson Matheus, que não mediram  
esforços para que eu chegasse até aqui;  
A todos aqueles que são minha motivação de  
estudar e fazer saúde – o povo.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, que faz novas todas as coisas e me permite realizar sonhos que sozinha eu não seria capaz. “Muitos são os planos no coração do homem, mas o que prevalece é o propósito do Senhor” (Provérbios 19,21).

Aos meus pais, Vanderlândia e Gleoçon, que trabalham desde sempre para minha formação pessoal e acadêmica. Obrigada pelos sacrifícios e renúncias, por me sustentarem e com amor me ensinarem o valor do estudo. Amo vocês!

À minha irmã Nayana, minha melhor amiga, que foi meu apoio durante essa jornada e é meu apoio na jornada da vida.

Ao meu noivo Emerson Matheus, que além de ter me conquistado há 6 anos, me encanta a cada dia com seu amor, companheirismo e paciência. Obrigada por entender a importância deste sonho. Na ocasião também cito nosso filho de quatro patas, Luke Hobbs, que alegra nossos dias e nos faz voltar à infância. Amo vocês!

Aos meus segundos pais, Tereza e Rigoberto, por serem presença de amor e cuidado em minha vida.

À toda minha família, obrigada pelo amor e torcida.

À Larissa Fortunato Araújo, minha orientadora preparada por Deus. Sua ética, inteligência e empatia lhe tornam modelo da profissional que almejo ser. Nossa convivência me faz aprender um pouco mais a cada dia e sou grata por meu caminho ter cruzado o seu. Obrigada por me lapidar e arrancar de mim mais do que eu imaginava ser capaz.

À professora Carolina Gomes Coelho, que além de coorientadora é exemplo de educadora, foi e é peça importante nesta caminhada.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará, pelos ensinamentos e discussões que contribuiram imensamente para a minha formação.

À Bárbara, minha fiel companheira durante o mestrado, que espero contar no doutorado e na vida. Você foi apoio, consolo e alegria durante este percurso, que sem você teria sido muito menos feliz.

Às minhas amadas amigas de toda a vida: Andressa, Beatriz, Brena, Elyane, Karen, Laura,

Luana, Rafaela e Raquel, pelo que representam na minha vida. Vocês tornam a caminhada muito mais leve e feliz. Que continuemos juntas!

Aos meus amigos que fiz durante o mestrado: Carlos Eduardo, Fernanda e Tamires. Nosso grupinho ficará para sempre no meu coração. Obrigada por terem me escolhido, tenho certeza que caminhei ao lado das pessoas certas!

Ao meu amigo Cadu, que durante este período me proporcionou tantas risadas, força e apoio. Muito obrigada por esse seu jeito e por tocar minha existência como apenas um amigo pode fazer.

À minha amiga e quase mãe, Josilene, a quem devo tanto e sou toda grata. Amo sua vida.

Aos pesquisadores e participantes do ELSA-Brasil, muito obrigada por contribuírem para a pesquisa em saúde no país e por me permitirem evoluir como pesquisadora.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O Baixo Peso ao Nascer, um marcador de crescimento intrauterino, parece estar relacionado ao menor acúmulo de conteúdo mineral ósseo (CMO) durante a vida. Porém, essa relação ainda não está completamente esclarecida. **OBJETIVO:** Investigar a associação entre o baixo peso ao nascer e o conteúdo mineral ósseo, e se essa relação é diferente entre homens e mulheres, adultos e idosos participantes do Estudo Longitudinal de Saúde de Adulto (ELSA-Brasil). **MÉTODOS:** Foram elegíveis para esta análise 10.499 participantes da segunda onda de exames e entrevistas (2012 a 2014) do ELSA-Brasil. O ELSA-Brasil é uma coorte multicêntrica, composta por 15.105 servidores públicos ativos ou aposentados, com idades entre 35 e 74 anos, pertencentes a instituições de ensino superior e pesquisa, localizadas em seis capitais de estados brasileiros (Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador, São Paulo e Vitória). A variável desfecho foi a quantidade de conteúdo mineral ósseo em quilos, determinada por um aparelho de bioimpedância elétrica multifrequência segmentar direta vertical (InBody 230). A variável explicativa de interesse foi o baixo peso ao nascer autorreferido, dicotomizada em não e sim (<2,5kg). As magnitudes das associações foram estimadas por meio de diferenças de médias e seus respectivos intervalos de confiança de 95% através de regressão linear. Todas as análises foram estratificadas por sexo, sendo realizado ajustamentos sequenciais: modelo bruto (Modelo 1); incluindo idade, raça/cor auto referida e escolaridade (Modelo 2); atividade física no lazer e consumo de álcool (Modelo 3); presença de diabetes, uso de anti-diuréticos e status de menopausa para as mulheres (Modelo 4); e peso e estatura atuais (Modelo 5). Para confirmar a modificação do efeito da idade e do sexo na associação do baixo peso ao nascer com o CMO fez-se a inclusão do termo de interação no modelo 5, após completo ajustamento, utilizando a população total (peso ao nascer\*sexo) e estratificado por sexo (peso ao nascer\*idade). As análises foram realizadas usando o Stata 13.0. **RESULTADOS:** A maioria eram mulheres (54,86%), com média de idade de 55 anos (DP= homens  $\pm$ 8,98; mulheres  $\pm$ 8,54). Aqueles que auto referiram baixo peso ao nascer foram associados à menor quantidade de conteúdo mineral ósseo (diferença da média para homens: -0,28; IC95%: -0,34; -0,21 / diferença na média para mulheres: -0,14; IC95%: -0,18; -0,10), quando comparados aos de peso adequado ao nascer. Após os ajustamentos por características sociodemográficas, comportamentos e condições de saúde, não foram observadas alterações significativas nas magnitudes das associações (Homens: -0,23; IC95%: -0,29; -0,17; Mulheres: -0,14; IC95%: -0,18; -0,10). Contudo, ao ajustar pelo peso e estatura atuais, observou-se uma considerável redução nas magnitudes das associações (Homens: -0,04; IC 95%: -0,06; -0,01; Mulheres: -0,01; IC 95%: -0,03; -0,00). Verificou-se a presença de modificação de efeito do sexo ( $p < 0,01$ ) na associação do baixo peso ao nascer com o CMO, mas não foi encontrada modificação de efeito pela idade. **CONCLUSÃO:** O baixo peso parece influenciar no conteúdo mineral ósseo, contudo parte desta relação é mediada pela altura e peso atuais. Além disso, foi encontrada uma relação mais forte entre homens em relação as mulheres.

**PALAVRAS-CHAVE:** Peso ao Nascer; Densidade Óssea; ELSA-Brasil.



## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Low birth weight, a marker of intrauterine growth, seems to be related to the lower accumulation of bone mineral content (BMC) during life. However, this relationship is not yet fully understood. **OBJECTIVE:** To investigate the association between birth weight and BMC, after adjustment for body size, and whether this relationship is different between men and women, and also adulthood and elderly participants of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **METHODS:** 10,499 participants from the second wave of exams and interviews (2012-2014) from ELSA-Brasil were eligible for this analysis. ELSA-Brasil is a multicenter cohort composed of 15,105 active or retired civil servants, aged 35 to 74 years, from six higher education and research institutions located in six capitals (Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador, São Paulo and Vitória). The outcome variable was the amount of bone mineral content in kilograms determined by a vertical direct segmental multifrequency electrical bioimpedance fixture (InBody 230). The explanatory variable of interest was low self-reported birth weight, dichotomized as no and yes (<2.5 kg). The magnitudes of the associations were estimated by means of mean differences and their respective 95% confidence intervals using linear regression. All analyzes were stratified by sex and sequential adjustments were made as follows: crude model (Model 1); by age, self-reported race / color and educational attainment (Model 2); physical activity and alcohol consumption (Model 3); presence of diabetes, antidiuretic use, and menopausal status for women (Model 4); and current weight and height (Model 5). In order to confirm the presence of sex and age effect modification in the association between birth weight and bone mineral content in adulthood, the interactions terms were included in the final model (Model 5) considering the total study population (birth weight\*sex) and stratified by sex (birth weight\*age). Analyzes were performed using Stata 13.0. **RESULTS:** Most were women (54.86%), and the average age was 55 years (SD = men  $\pm$  8.98; women  $\pm$  8.54). Those who self-reported low birth weight was associated with lower amounts of bone mineral content, (mean difference for men: -0.28; 95%CI: -0.34; -0.21 / mean difference for women: -0.14; 95%CI: -0.18; -0.10) when compared to those of adequate birth weight. By adding adjustments for socioeconomic characteristics, health behaviors and conditions, no significant changes in the magnitude of the associations were observed (Men: -0.23; 95%CI: -0.29; -0.17; Women: -0.14; 95%CI: -0.18; -0.10). However, when adjusting for current weight and height, there was a considerable reduction in the magnitude of the associations (Men: -0.04; 95%CI: -0.06; -0.01, Women: -0.01; 95%CI: -0.03; -0.00). The presence sex effect modification was found in the association of low birth weight with BMC, but without age effect modification. **CONCLUSION:** Low weight seems to influence bone mineral content; however, part of this relationship is mediated by current height and weight. In addition, we found a change in the effect of LBW on BMC according to sex.

**KEYWORDS:** Birth Weight; Bone density; ELSA-Brasil.

## LISTA DE ABREVIATURAS

BPN	Baixo Peso ao Nascer
CMO	Conteúdo Mineral Ósseo
DCV	Doenças Cardiovasculares
DEXA	Densitometria por Absorciometria com Radiografia de Dupla Energia
DMO	Densidade Mineral Óssea
ELSA-Brasil	Estudo Longitudinal de Saúde de Adulto
GH	Hormônio do Crescimento
IC	Intervalo de Confiança
IGF-I	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1
IMC	Índice de Massa Corporal
OR	<i>Odds Ratio</i>
PPGSP	Programa de Pós-graduação em Saúde Pública
RCIU	Restrição do Crescimento Intrauterino
RR	Risco Relativo

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>14</b>
<b>3.1</b>	<b>Conteúdo Mineral Ósseo e Densidade Mineral Óssea: aspectos conceituais</b> .....	<b>14</b>
<b>3.2</b>	<b>Conteúdo Mineral Ósseo como Biomarcador de Saúde</b> .....	<b>16</b>
<b>3.3</b>	<b>Baixo Peso ao Nascer: definição e principais determinantes</b> .....	<b>19</b>
<b>3.4</b>	<b>Impacto do Baixo Peso ao Nascer sobre o Conteúdo Mineral Ósseo</b> .....	<b>21</b>
<b>4</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>26</b>
<b>5</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>27</b>
<b>5.1</b>	<b>Objetivo Geral</b> .....	<b>27</b>
<b>5.2</b>	<b>Objetivos Específicos</b> .....	<b>27</b>
<b>6</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>28</b>
<b>6.1</b>	<b>Tipo de Estudo</b> .....	<b>28</b>
<b>6.2</b>	<b>População de Estudo</b> .....	<b>28</b>
<b>6.3</b>	<b>Coleta de Dados</b> .....	<b>29</b>
<b>6.4</b>	<b>Variáveis do Estudo</b> .....	<b>29</b>
<b>6.4.1</b>	<b>Variável Resposta</b> .....	<b>29</b>
<b>6.4.2</b>	<b>Variável Explicativa de Interesse</b> .....	<b>30</b>
<b>6.4.3</b>	<b>Variáveis de Ajuste</b> .....	<b>30</b>
<b>6.5</b>	<b>Análise Estatística</b> .....	<b>32</b>
<b>6.6</b>	<b>Aspectos Éticos</b> .....	<b>32</b>
<b>7</b>	<b>ARTIGO ORIGINAL</b> .....	<b>33</b>
	ABSTRACT .....	33
	INTRODUCTION .....	34
	METHODS .....	34
	RESULTS .....	37
	DISCUSSION .....	40
	CONCLUSION .....	43
	REFERENCES .....	44
<b>8</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>49</b>
<b>9</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>50</b>
<b>10</b>	<b>ANEXO</b> .....	<b>65</b>

## 1 APRESENTAÇÃO

Este volume trata-se de uma dissertação desenvolvida no Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará (PPGSP-UFC), no eixo temático “Epidemiologia e Vigilância de Doenças/Agravos não Transmissíveis” e na linha de pesquisa “Obesidade e Doenças Cardiovasculares” e utilizando dados do Estudo Longitudinal de Saúde de Adulto (ELSA-Brasil). O ELSA-Brasil é um estudo prospectivo multicêntrico, desenvolvido em instituições de ensino superior e pesquisa em seis capitais de estados brasileiros: Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador, São Paulo e Vitória, tendo como principais objetivos investigar a incidência e a progressão do diabetes e das doenças cardiovasculares; e examinar os fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e a suas complicações (AQUINO et al., 2012).

Esta dissertação é requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Saúde Pública, na área de concentração em Epidemiologia. Nesta dissertação foi investigada a associação entre o baixo peso ao nascer e a quantidade de conteúdo mineral ósseo na vida adulta entre os participantes do ELSA-Brasil, independentemente de fatores de risco socioeconômicos, comportamentos e condições relacionadas à saúde, e marcadores antropométricos atuais. Além disso, investigamos se existe modificação de efeito pelo sexo e pela idade nessa associação.

O volume está apresentado na forma de artigo científico e contém:

1. *Considerações iniciais*: apresentação da revisão de literatura e justificativa da dissertação.
2. *Objetivos*: apresentação dos objetivos da dissertação.
3. *Métodos*: apresentação detalhada da metodologia da dissertação.
4. *Resultados*: Artigo original contendo resumo, introdução, métodos, resultados, discussão, conclusão e referências.
5. *Considerações finais*: discussão sobre aspectos relevantes do estudo e sua contribuição para a saúde pública.
6. *Anexo*: aprovação do projeto ELSA-Brasil pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

## 2 INTRODUÇÃO

O conteúdo mineral ósseo (CMO), um marcador de saúde óssea, é a quantidade em quilogramas de osso que, dividido pelo tamanho ósseo, resulta na densidade mineral óssea (DMO), mensurada em  $\text{g/cm}^2$  (DUAN; PARFITT; SEEMAN, 1999; AVILA-DÍAZ et al., 2001). A osteopenia é a diminuição da DMO e, além de predispor à osteoporose (PORTUGAL, 2012; BRASIL, 2014), está associada à maior ocorrência de fraturas, principalmente em idosos, as quais estão relacionadas à dor crônica, incapacidade física, deformidades e diminuição da qualidade e expectativa de vida (LEWIECKI; LASTER 2006; RODRIGUES; BARROS, 2016; RADOMINSKI et al., 2017).

Evidências prévias confirmaram a hipótese de que baixo peso ao nascer prediz baixo CMO neonatal (AY et al., 2011; GODANG et al., 2013), na infância (YARBROUGH; BARRETT-CONNOR; MORTON, 2000) e em adultos (GALE et al., 2001; SCHLÜSSEL; VAZ; KAC, 2010; BAIRD et al., 2010; SCHLÜSSEL et al., 2010). Isso se deve ao fato de a massa óssea começar a se desenvolver no ambiente intrauterino e continuar a aumentar ao longo da vida, com maior acúmulo observado na segunda década de vida (TROTTER; HIXON, 1974).

O baixo peso ao nascer pode ser resultado da escassez de nutrientes ao feto, que leva à adaptações celulares, alterando permanentemente seu metabolismo e aumentando à susceptibilidade a doenças crônicas (UNICEF, 2004; MELO et al., 2007). Essa é a teoria de Barker (1993), que postula que condições adversas durante a infância, como a nutrição insuficiente durante o período intrauterino, aumentam o risco de doença cardiovascular e outros agravos crônicos, como diabetes, doenças autoimunes, hipertensão, doença pulmonar e doença neurológica na idade adulta.

Apesar de vários estudos confirmarem a hipótese de que o baixo peso ao nascer prediz baixo CMO desde o período neonatal até a vida adulta (AY et al., 2011; GODANG et al., 2013; YARBROUGH; BARRETT-CONNOR; MORTON, 2000; DENNISON et al., 2005; COOPER et al., 2005; HAGE et al., 2010), esta associação ainda é conflitante e seus mecanismos ainda não foram completamente elucidados (JAVAID et al., 2011).

Além do desenvolvimento fetal, outros fatores são conhecidos por influenciarem o crescimento esquelético ao longo da vida e um deles é o sexo. Há uma diferença entre as velocidades de acúmulo mineral ósseo entre homens e mulheres (COOPER et al., 2005). Na puberdade os hormônios sexuais, como estrogênio e androgênio, vão repercutir de forma mais significativa, o que caracteriza o dimorfismo sexual (COMPSTON, 2001; LOURES et al., 2017). Então, o sexo surge como potencial modificador de efeito na relação entre o peso ao

nascer e o acúmulo de massa óssea.

O envelhecimento, perfil endócrino e os comportamentos relacionados à saúde, como a alimentação, atividade física e o consumo abusivo de álcool, também parecem influenciar a obtenção de menor massa óssea durante a vida (COOPER et al., 2005; CHO et al., 2016; SEGHETO et al., 2019). Somado a estes fatores, a relação entre BPN e CMO pode ser influenciada pelo padrão de crescimento ao longo da vida, traduzidos por peso e estatura, que parecem atenuar o prejuízo causado pelo BPN (COOPER et al., 1997; LEUNISSEN et al., 2008; BONO et al., 2010; STEER; TOBIAS, 2011; MONJARDINO et al., 2017).

Apesar de diversos estudos investigarem a associação entre o BPN e o CMO, tanto em adultos jovens (HAMED et al., 1993; COOPER et al., 1995; McGUIGAN et al., 2002; te VELDE et al., 2004; LAITINEN et al., 2005; DALZIEL et al., 2006; LEUNISSEN et al., 2008; BONO et al., 2010; SCHLÜSSEL et al., 2010), como em adultos de meia-idade e idosos (COOPER et al., 1997; YARBOROUGH; BARRETT-CONNOR; MORTON, 2000; GALE et al., 2001; DENNISON et al., 2005; PEARCE et al., 2005; OLIVER et al., 2007; JAVAID et al., 2011; FROST et al., 2013), poucos realizaram as análises separadamente para homens e mulheres (COOPER et al., 1997; McGUIGAN et al., 2002; DENNISON et al., 2005; PEARCE et al., 2005; LAITINEN et al., 2005; MICKLESFIELD et al., 2006; OLIVER et al., 2007; LEUNISSEN et al., 2008; CHO et al., 2016). Além disso, a maioria dos estudos prévios foi realizada com populações de países desenvolvidos. Não é de nosso conhecimento outro estudo multicêntrico e com grande tamanho amostral que incorporou como ajustamento fatores sociodemográficos, comportamentais, condições de saúde e principalmente o tamanho corporal atual, na investigação da relação do BPN e CMO na população brasileira e em países de baixa e média renda.

Assim, diante dos indícios de que o crescimento intrauterino, traduzido pelo peso ao nascer, exerce influência sobre a saúde óssea no decorrer da vida, o objetivo deste estudo é estimar a relação entre o peso ao nascer e o conteúdo mineral ósseo em uma grande amostra de adultos e idosos participantes do Estudo Longitudinal de Saúde de Adulto – ELSA Brasil, após ajustamento por peso e estatura atuais. Além disso, pretende-se verificar a presença de modificação de efeito pelo sexo.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Conteúdo Mineral Ósseo e Densidade Mineral Óssea: aspectos conceituais

O osso é um tecido metabolicamente ativo que continuamente se renova e remodela, devido à ação de dois tipos celulares característicos, os osteoblastos e os osteoclastos (VIEIRA, 1999). O desenvolvimento e a homeostase do sistema esquelético dependem de uma remodelação óssea equilibrada pelo balanço entre dois processos, que são antagônicos, mas atrelados: reabsorção óssea (remoção do osso antigo pelos osteoclastos), e formação óssea (atividade dos osteoblastos) (VIEIRA, 1999; ANDIA; CERRI; SPOLIDORIO, 2006). A remodelação é contínua e fisiológica, ocorrendo durante toda a vida adulta do indivíduo, renovando o esqueleto e mantendo sua integridade anatômica e estrutural (AMADEI et al., 2006).

Macroscopicamente, o tecido ósseo pode ser classificado em compacto ou esponjoso. O compacto, mais conhecido como cortical, está presente na região periférica do osso e é encontrado principalmente nas hastes de ossos longos e superfícies de ossos chatos. Já o tecido ósseo esponjoso, também chamado trabecular, é composto por uma rede de trabéculas contendo espaços intercomunicantes que abrigam a medula óssea, encontrado principalmente nas extremidades dos ossos longos e nas partes internas dos ossos chatos (COMPSTON, 2001; ANDIA; CERRI; SPOLIDORIO, 2006). O tecido ósseo, em diversos momentos, precisa modificar sua forma ou estrutura. Seja para um osso primário (primeiro tecido ósseo formado) tornar-se maduro e crescer mantendo sua forma, seja para um osso esponjoso tornar-se compacto ou para se adaptar a novas situações fisiológicas (ANDIA; CERRI; SPOLIDORIO, 2006).

O desenvolvimento do esqueleto é um processo que se inicia na vida intrauterina e culmina na obtenção do pico de massa óssea (BONJOUR et al., 2009), seguindo padrões diferentes entre homens e mulheres (TSAI et al., 1996; COOPER et al., 2005; SILVA et al., 2015; LOURES et al., 2017). No entanto, até o início da puberdade, não há diferença significativa na massa óssea de meninos e meninas (BONJOUR et al., 2009).

Desde o desenvolvimento fetal até a adolescência, o acúmulo de massa óssea é controlado pelo hormônio do crescimento (GH), pelo fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-I) e pelos esteroides sexuais (LOCATELLI; BIANCHI, 2014; LOURES et al., 2017), os quais são responsáveis pelas diferenças sexuais no desenvolvimento do esqueleto que surgem com a puberdade (COMPSTON, 2001). No ambiente intrauterino, a insulina é o

principal regulador do IGF-I e ambos são fatores-chave no controle do crescimento fetal. Após o nascimento, o papel do GH na regulação do IGF-I aumenta (ZADIK, 2003).

Sabe-se que o estrogênio inibe a formação periosteal nas meninas, levando a menor diâmetro em seu interior e menor aquisição de massa óssea. Em oposição, nos meninos, o androgênio favorece a formação periosteal, promovendo formação de ossos com maior diâmetro cortical e atuam preservando a camada esponjosa (SEEMAN, 2003; VANDERSCHUEREN et al., 2004). De forma resumida, os ossos dos homens crescem mais “por fora” (maior espessura cortical) e os das mulheres mais “por dentro” (deposição endocortical) (LOURES et al., 2017), resultando num esqueleto masculino de maior tamanho e maiores diâmetros nos ossos longos (COMPSTON, 2001).

Com o envelhecimento, menor quantidade de osso é formada em comparação à que é reabsorvida durante a remodelação, o que acarreta em perda óssea (SHANBHOGUE; BRIKEN; HANSEN, 2016; CHI et al., 2016; SEGHE TO et al., 2019). As diminuições na massa óssea trabecular em homens e mulheres são semelhantes em número, mas diferentes no padrão. Embora as trabéculas se tornem mais finas nos homens, sua conectividade é melhor preservada, enquanto que nas mulheres predominam as cavidades de reabsorção com maior número de trabéculas (SEEMAN, 2004). A perda líquida óssea durante o envelhecimento é menor nos homens do que nas mulheres, porque os homens formam mais osso no periosteio do que as mulheres (DUAN et al., 2001). Dessa forma, entre as mulheres, além da menor aquisição de massa óssea quando jovens, há maior perda durante o envelhecimento, o que leva ao aumento da fragilidade do esqueleto (SEEMAN, 2004). Devido a isso, as fraturas ocorrem com menor frequência nos homens, pois a maior formação óssea periosteal entre os homens compensa sua perda óssea com o envelhecimento (DUAN et al., 2001).

Tal dimorfismo sexual é agravado com advindo da menopausa (TSAI et al., 1996), período em que ocorre queda nos níveis de estrogênio, o que aumenta o remodelamento ósseo e promove uma aceleração da perda óssea, com conseqüente afinamento trabecular e maior porosidade cortical (SEEMAN, 2002; SEEMAN, 2003; AMADEI et al., 2006).

Em se tratando de massa óssea, há duas definições importantes: conteúdo mineral ósseo (CMO), mensurado em gramas ou quilogramas; e a densidade mineral óssea (DMO), mensurada em  $\text{g/cm}^2$  (DUAN; PARFITT; SEEMAN, 1999; AVILA-DÍAZ et al., 2001). Como a DMO é um produto da divisão do CMO pelo tamanho ósseo, pode-se inferir que, se a quantidade em gramas do CMO for constante, quanto maior for o tamanho do osso, menor será a DMO. Pelo exposto, percebe-se que, ao desprezar o tamanho do segmento ósseo na estimativa de quantidade de massa óssea, haverá sub ou superestimação do CMO, o que leva a



interpretações equivocadas sobre a DMO e deixa de revelar alterações na formação óssea ou perdas excessivas que são inerentes ao envelhecimento (DUAN *et al.*, 1999).

Os fatores genéticos aparecem como os principais determinantes da obtenção do pico de massa óssea na vida adulta, no entanto, fatores relacionados ao estilo de vida também exercem influência, como o status de atividade física, estado hormonal, massa corporal e alimentação (MARTINS, 2002). Além disso, os parâmetros antropométricos, como peso e estatura também podem interferir no acúmulo de massa óssea. A dependência em relação à estatura é maior durante a puberdade, em sítios ósseos onde o acúmulo de massa óssea é acentuado neste período, como a coluna lombar e o colo femoral. Já em locais onde o aumento da massa óssea não é tão pronunciado, como a diáfise femoral, a variação permanece constante em relação à variação estatural (BRANDÃO; VIEIRA, 1999).

O peso corporal e seus componentes (massa muscular e massa gorda) apresentam associação positiva com massa óssea e é um dos fatores mais importantes na predição da densidade e do conteúdo mineral ósseo (BRANDÃO; VIEIRA, 1999). Um estudo transversal, realizado com mulheres brasileiras de 20 a 69 anos de idade, observou que a diminuição da DMO vertebral foi mais intensa (-8,3 vs. -5,7%/década) e iniciou mais cedo (quarta vs. quinta década) nas mulheres pesando 40-59kg do que nas pesando 60-79kg. Além disso, o decréscimo na massa óssea das mulheres com maior peso corporal (60-79kg) foi 5,3% menor do que aquelas pesando 40-49 kg. Os autores concluíram, então, que a medição de DMO deve ser corrigida pelo peso, que é importante na aquisição e remodelação da massa óssea, além de influenciar a relação DMO/idade (LEWIN *et al.* 1997).

A mesma relação foi observada em crianças e adolescentes de 3 a 19 anos, em que meninos e meninas com maior Índice de Massa Corporal (IMC) apresentavam menor CMO ou menor área óssea comparadas às crianças com adiposidade normal. O estudo também concluiu que os valores corrigidos por idade de CMO total e área óssea das crianças obesas foram menores do que os valores previstos para crianças de menor adiposidade. Assim, os autores reforçam que são necessários novos estudos para investigar se a relação de aumento/diminuição do CMO e o peso é transitória ou permanente (GOULDING *et al.*, 2000).

### **3.2 Conteúdo Mineral Ósseo como Biomarcador de Saúde**

A diminuição da mineralização do tecido ósseo engloba uma diversidade de distúrbios que vão desde a submineralização leve ao raquitismo, com a ocorrência de fraturas (BREUKHOVEN *et al.*, 2011). Quando a DMO do indivíduo é comparada à de adultos jovens

normais do mesmo sexo, obtém-se o escore T e essa diferença entre a DMO do indivíduo e o padrão normal é expressa por desvios padrão (BRASIL, 2014). A osteopenia é definida por uma diminuição da DMO, com escores entre -1 e -2.5. Caso a depleção de massa óssea se agrave, o quadro pode evoluir para osteoporose, definida por escores iguais ou menores que -2.5 (PORTUGAL, 2012; BRASIL, 2014). A osteoporose é uma patologia silenciosa e caracterizada por deterioração do tecido ósseo e ruptura da arquitetura óssea, com consequente comprometimento da resistência óssea e aumento do risco de fratura (PORTUGAL, 2012; COSMAN et al., 2014; RODRIGUES; BARROS, 2016).

Uma revisão da literatura apontou que a prevenção à osteopenia e, conseqüentemente, à osteoporose, depende do conhecimento dos seus fatores de risco pela população. As mulheres, por exemplo, são as mais acometidas, pois a diminuição da DMO inicia-se aproximadamente aos 40 anos, agravando-se com a menopausa. Além do sexo feminino, outros fatores que podem predispor e/ou desencadear a osteopenia são: o histórico de ocorrência de fratura; herança genética; baixo peso corporal; raça caucasiana; prática de atividade física; consumo excessivo de álcool, tabagismo e uso de drogas; alta ingestão de cafeína; baixa ingestão de cálcio; estado menstrual (menopausa precoce, menarca tardia ou amenorreias); e doenças endócrinas (PINHEIRO; CARVALHO; DANTAS, 2008).

Apesar do histórico de ocorrência de fraturas ser comum na população idosa, a maioria das fraturas ocorre devido à osteopenia, já que grande parte desta população tem DMO abaixo dos valores normais. A ocorrência de fraturas ocasiona dor crônica, incapacidade física, deformidades e diminuição da qualidade e expectativa de vida (LEWIECKI; LASTER 2006; RODRIGUES; BARROS, 2016; RADOMINSKI et al., 2017).

Além da sua relação com a osteoporose, a baixa DMO também tem sido associada ao aumento da mortalidade, principalmente por sua influência nas doenças cardiovasculares (DCV) (BROWNER et al., 1993; UYAMA et al., 1997; VOGT et al., 1997; RECKE; HANSEN; HASSAGER, 1999; MUSSOLINO; MADANS; GILLUM, 2003; AKSOY et al., 2005; MUSSOLINO; ARMENIAN, 2007; HYDER et al., 2008; HMAMOUCHE et al., 2009; HAJSADEGHI et al., 2011; LIANG et al., 2014; CANEPA et al., 2015; SEO et al., 2015; GAN et al., 2017; XU et al., 2018; AHMADI et al., 2018).

A calcificação aórtica pode ser um mecanismo pelo qual a DMO e as DCV se relacionam. Alguns estudos sugerem que esta calcificação possua relação etiológica com a perda de massa óssea, embora os mecanismos pelos quais isto ocorra não estejam elucidados (KIEL et al., 2001; HYDER et al., 2008; CANEPA et al., 2015). Um estudo de base populacional realizado na Holanda objetivou analisar a associação entre a progressão da

calcificação aórtica e a perda óssea metacarpiana durante a menopausa de 236 mulheres. Os resultados demonstraram que, durante a menopausa, mulheres com progressão de calcificação aórtica perdem mais osso metacarpal do que mulheres sem progressão da calcificação aórtica. Em conclusão, viu-se que a progressão de calcificação aterosclerótica está associada com aumento da perda óssea em mulheres durante a menopausa (HAK et al., 2000).

Outro estudo de base populacional avaliou se a progressão da calcificação vascular da aorta abdominal era maior nos indivíduos com maior quantidade de perda óssea em 364 mulheres e 190 homens participantes da coorte original do *Framingham Heart Study*. As mulheres com maior magnitude de perda óssea possuíam progressão mais grave da calcificação da aorta abdominal, sugerindo que estes dois processos podem estar relacionados (KIEL et al., 2001).

O CMO também tem sido relacionado às DCV. Dentre os estudos que abordam a relação entre o CMO e DCV, destaca-se o estudo de Recke, Hansen e Hassager (1999), que investigaram se uma única avaliação da massa óssea na menopausa poderia prever maior risco de mortalidade, em especial por DCV. Para isso, dois grupos de mulheres foram recrutados: grupo 1 – mulheres com pós-menopausa recente (idade  $50 \pm 2$  anos,  $n = 309$ ); e grupo 2 – mulheres com maior tempo de menopausa – composto por mulheres de 60 anos ou mais (idade  $70 \pm 2$  anos,  $n = 754$ ). Após 17 anos da primeira visita, os dois grupos foram reavaliados para obter dados sobre a mortalidade das mulheres. Mulheres com redução de um desvio padrão na média de conteúdo mineral ósseo estiveram em um risco duas vezes maior de mortalidade por DCV no grupo 1 (RR=2,1; IC 95% 1,1-4,0;  $p < 0,05$ ), e um risco 1,8 vezes maior no grupo 2 (IC95% 1,0 - 3,2;  $p = 0,06$  - sem significância estatística). Quando todas as mulheres foram analisadas conjuntamente, a massa óssea permaneceu fortemente associada à mortalidade cardiovascular (RR=1,4 IC95% 1,0-1,9;  $p < 0,05$ ) nos modelos ajustados por idade. Assim, os autores concluíram que o baixo CMO é um fator de risco para mortalidade, especialmente por DCV e em mulheres na pós-menopausa precoce, tendo com possível explicação a queda brusca nos níveis de estrogênio que ocorrem nesse período.

No entanto, o menor risco de mortalidade no grupo 2 (maior idade) pode dever-se ao viés de sobrevivência, dado que as participantes sobreviveram até a segunda visita, ou pelo fato de, logo após a menopausa, os níveis de estrogênios decaírem consideravelmente, relacionando-se ao aumento da mortalidade (MONDUL et al., 2005). Em se tratando de estudos com idosos, o viés de sobrevivência deve ser considerado. Em estudos epidemiológicos, os participantes idosos sobrevivem porque aqueles expostos a fatores de risco têm maior probabilidade de morrer precocemente. Assim, esse viés tende a reduzir a magnitude das

associações encontradas entre fatores de risco e doença nesses participantes (COSTA et al., 2000; LIMA-COSTA; BARRETO, 2003).

Pelo exposto, percebe-se que o baixo conteúdo de massa óssea está relacionado à saúde do indivíduo, especialmente por predispor a um maior risco de osteopenia, osteoporose e doenças cardiovasculares. No entanto, os mecanismos biológicos e os possíveis fatores confundidores desta relação não estão bem esclarecidos. Assim, são necessários estudos que envolvam diferentes populações, com amostras maiores, para ajudar a esclarecer a influência do crescimento no início da vida na saúde óssea, e assim, investigar o impacto da diminuição do CMO em diversos desfechos clínicos.

### **3.3 Baixo Peso ao Nascer: definição e principais determinantes**

O peso ao nascer é o primeiro peso obtido após o nascimento, devendo ser aferido, preferencialmente, na primeira hora de vida, antes que ocorra significativa perda ponderal pós-natal, e deve ser registrado no grau de precisão com o qual foi medido. O baixo peso ao nascer (BPN), por sua vez, é definido como peso ao nascer menor que 2.500g (WHO, 2010). É um importante parâmetro utilizado na avaliação das condições de saúde do recém-nascido e está associado a maior morbimortalidade neonatal e infantil (TOURINHO; REIS, 2012).

O BPN desponta como fator de maior influência na determinação da morbimortalidade neonatal no primeiro ano de vida (FERRAZ; NEVES, 2011; RIPSA, 2008; MELO et al., 2007), sendo utilizado como indicador de saúde perinatal (WHO, 2003) e se configura como um dos grandes desafios da saúde pública (MELO et al., 2007). Isto é resultado da influência do BPN sobre diversos desfechos em saúde, como maior incidência de doenças crônicas na vida adulta (UNICEF, 2004; MELO et al., 2007). Estudos revelam que a redução no peso ao nascer está associada à maior chance de desenvolver infecção hospitalar (PERLMAN et al., 2007), e que o BPN duplica a chance de internação por pneumonia (NASCIMENTO et al., 2004).

De acordo com dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), do Ministério da Saúde (BRASIL, 2017), a proporção de nascidos vivos com baixo peso ao nascer no Brasil teve discreta oscilação nos últimos anos, com taxas variando de 7,7% em 2000, chegando a 8,5% em 2017. Dois principais processos são responsáveis por desencadear baixo peso ao nascer: prematuridade (nascimento antes de 37 semanas de gestação) ou restrição do crescimento intrauterino (RCIU) ou, ainda, uma combinação de ambos os processos (KRAMER, 1987; WHO, 2003; TOURINHO; REIS, 2012).

De acordo com a OMS, os fatores que afetam a prematuridade e a RCIU estão

relacionados ao bebê, à mãe ou ao ambiente externo (WHO, 2003). Vários fatores podem desencadear um crescimento intrauterino anormal, levando a um peso ao nascer inadequado. Tais fatores podem ser divididos em quatro grupos principais: fatores fetais, maternos, gestacionais e/ou placentários e ambientais (TOURINHO; REIS, 2012).

A RCIU refere-se a uma brusca desaceleração do crescimento, fazendo com que o feto, que de início estava no tamanho adequado, comece a se tornar menor que o esperado para a sua idade gestacional (ZADIK, 2003). O crescimento e desenvolvimento fetal são determinados por três principais eixos: nutrição materna, função placentária e a capacidade do feto de utilizar os nutrientes recebidos (HENRIKSEN, 1999). Entretanto, nem todos os fetos pequenos e/ou com peso menor que o esperado para sua idade gestacional passaram por RCIU, uma vez que eles também podem ter esse tamanho/peso determinados por fatores genéticos (GOLDENBERG; CLIVER, 1997; ZADIK, 2003; BELTRAND et al., 2008).

Condições adversas durante a infância, como a nutrição insuficiente durante o período intrauterino, aumentam o risco de doença cardiovascular e outros agravos crônicos, como diabetes, doenças autoimunes, hipertensão, doença pulmonar e doença neurológica na idade adulta. Essa é a teoria de Barker, que postula que a saúde na vida adulta dependeria da programação do ambiente fetal e infantil (BARKER, 1993). A teoria de Barker ganhou força e baseou-se em estudos como o de Widdowson e McCance (1960), que através de experimentos sobre o desenvolvimento de ratos puderam concluir que, quanto mais cedo o animal fosse exposto à desnutrição, mais sérios e permanentes seriam seus efeitos sobre a saúde ao longo da vida.

Corroborando os postulados de Barker, algumas abordagens sobre a epidemiologia do curso de vida vêm ganhando força, em especial com o modelo de “período crítico”, que busca explicar o fato de que exposições que atuam em um período específico podem exercer efeitos permanentes sobre a saúde do organismo, reforçando a importância do período fetal para a saúde na vida adulta. Há, ainda, um modelo de período crítico que considera a influência dos modificadores de efeitos posteriores, como os comportamentos de saúde ao longo da vida (BEN-SHLOMO; KUH, 2002).

Assim, pode-se concluir que a desnutrição na vida intrauterina, o qual é um período crítico, leva a mudanças estruturais ou funcionais intrauterinas que aumentam, de forma permanente, a suscetibilidade às doenças crônicas. Porém, seria incorreto usar o termo “programação” para definir este processo, pois os comportamentos em saúde adotados ao longo da vida também podem desencadear/agravar tais doenças. Assim, mesmo na ocorrência de baixo peso ao nascer, os comportamentos em saúde podem fazer com que a teoria de Barker

não seja o principal determinante na predisposição de doenças, principalmente as crônicas (SCRIMSHAW, 1997).

O peso do recém-nascido depende, principalmente, da duração da gestação e da velocidade do crescimento intrauterino, denominados “determinantes proximais”. Tais determinantes, por conseguinte, seriam condicionados por outros fatores (os quais são chamados “determinantes intermediários”), tais como o estado nutricional pré-gestacional da mãe e seu ganho de peso ao longo da gestação, morbidades, tabagismo, fontes de estresse durante a gestação, qualidade da assistência pré-natal, idade da gestante e paridade. Os determinantes intermediários seriam, então, influenciados, em parte, pelos determinantes distais, como por exemplo, as condições socioeconômicas da gestante, na qual se destaca sua renda familiar e nível de escolaridade (MONTEIRO; BENÍCIO; ORTIZ, 2000).

As mães que vivem em condições socioeconômicas mais desfavorecidas possuem maior chance de terem bebês com menor peso ao nascer. Tal fato é justificado pela precária ingestão calórica da mãe durante a gravidez, comprometendo seu estado nutricional e o aporte de nutrientes para o feto, bem como pela maior susceptibilidade a infecções específicas e não específicas, ou por complicações gestacionais devido à pobreza (UNICEF, 2004; MOREIRA NETO; CÓRDOBA; PERAÇOLI, 2011; KRAMER, 1987). Diante desse contexto, destaca-se ainda a escolaridade (SILVESTRIN et al., 2013), renda e estado civil, já que as noções de autocuidado, o apoio familiar e o aumento do poder aquisitivo são decisivos para a adesão do cuidado no puerpério (LIRA; CUNHA; RIBEIRO, 2017).

Outro fator materno que pode levar ao BPN são os comportamentos relacionados à saúde, como o uso abusivo de álcool (SCRIMSHAW, 1997; SILVA et al., 2011), tabaco e outras drogas (SCRIMSHAW, 1997; ZHANG et al., 2011), e suas condições de saúde, como a hipertensão, que podem afetar o adequado desenvolvimento do feto (UNICEF, 2004).

Assim, o peso ao nascer é determinado não só por aspectos biológicos, mas também por aspectos sociais, econômicos e culturais, se configurando em um importante parâmetro na avaliação da saúde de uma população (FERRAZ; NEVES, 2011; LIRA; CUNHA; RIBEIRO, 2017; MOREIRA et al., 2017).

### **3.4 Impacto do Baixo Peso ao Nascer sobre o Conteúdo Mineral Ósseo**

A massa óssea do feto aumenta exponencialmente no útero e continua a aumentar ao longo da vida, com maior acúmulo observado na segunda década de vida (TROTTER; HIXON,

1974). Esse aumento é obtido no crescimento longitudinal e na modelagem e remodelação óssea, que ocorre em diferentes taxas de acordo com o sítio esquelético (BASS et al., 1999; VIEIRA, 1999; ANDIA; CERRI; SPOLIDORIO, 2006).

Além da hereditariedade e sexo, diversos fatores modificáveis influenciam o crescimento esquelético e permitem que ele atinja seu potencial genético completo, como dieta, atividade física, perfil endócrino e tabagismo (COOPER et al., 2005; CHO et al., 2016). Estes atuam em períodos críticos de desenvolvimento, como na vida intrauterina ou pós-natal precoce, infância ou adolescência (COOPER et al., 2005).

O peso ao nascer surge como um fator adicional nesse modelo causal, pois pode ser resultado da escassez de nutrientes ao feto, levando a adaptações das células e alterando permanentemente seu metabolismo (SAYER; COOPER, 2005). O feto, na tentativa de preservar tecidos vitais, promove alterações hormonais para adaptar o organismo ao menor aporte calórico e proteico. Tal fato influencia nos níveis basais de GH e cortisol na infância que, por estarem envolvidos na obtenção do pico de massa óssea, predispõem a criança a uma maior perda óssea durante a vida adulta (SAYER; COOPER, 2005; COOPER et al., 2005).

Apesar do mecanismo pelo qual o baixo crescimento intrauterino influencie na massa óssea em adultos ainda não ter sido elucidado (JAVAID et al., 2011), sugere-se que o suprimento insuficiente de nutrientes no útero pode levar a alterações permanentes no desenvolvimento neuroendócrino fetal, resultando em mudanças a longo prazo na atividade hormonal (GODFREY, 1998). Assim, defeitos na secreção ou sensibilidade do GH podem explicar essa potencial associação (FALL et al., 1998).

Estudos realizados com animais e humanos mostraram que a nutrição fetal é um determinante das concentrações de IGF-I no período pré-natal (GLUCKMAN, 1989; STRAUS et al., 1991; OLIVER et al., 1993; LANGFORD et al., 1994) e pós-natal (CLEMMONS; UNDERWOOD, 1991; STRAUS, 1994), uma vez que a desnutrição intrauterina leva à diminuição da secreção de IGF-I e à resistência ao IGF-I (THISSEN et al., 1991).

O hormônio de crescimento, de forma direta e pela promoção da secreção do IGF-I, é o principal regulador do crescimento na infância tardia (OHLSSON et al., 1998), e pode predispor a osteopenia na vida adulta, caso apresente anormalidades em seu metabolismo (KAUFMAN et al., 1992; BOER et al., 1994). Um estudo transversal realizado no Reino Unido, que avaliou 37 homens idosos (63-73 anos), encontrou associação do peso no primeiro ano de vida com uma concentração alta de GH na vida adulta, mesmo após ajuste por IMC atual, sugerindo que o padrão de secreção de GH pode ser programado no início da vida (FALL et al., 1998).

Pouco se sabe sobre a ação do GH em relação aos eventos iniciais da vida, embora estudos apontem perfis anormais de GH, com picos de baixa amplitude e alta secreção basal, durante a infância de crianças que tiveram retardo de crescimento intrauterino e baixo desenvolvimento pós-natal (ACKLAND et al., 1984; ALBERTSSON-WIKLAND, 1989). Porém, apesar do baixo peso no primeiro ano de vida ser principalmente reflexo de eventos intrauterinos, ele também pode refletir más condições de saúde e nutrição da própria infância, não sendo possível confirmar em qual período há influência do GH na determinação do BPN (FALL et al., 1998).

Em suma, os hormônios GH e cortisol estão entre os determinantes da perda óssea (DENNISON et al., 1999), corroborando a teoria de que estressores ambientais durante a vida intrauterina ou pós-natal precoce provocam alteração na sensibilidade da placa de crescimento ao GH e ao cortisol, resultando em redução do tamanho do esqueleto, podendo levar a diminuição na mineralização, e predispor a uma taxa acelerada de perda óssea durante a vida adulta (SAYER; COOPER, 2005).

Além desses efeitos, o BPN está associado a um estado pró-inflamatório, devido a liberação inapropriada de citocinas, contribuindo para um ambiente fetal desfavorável, causando uma programação genética inadequada, que pode levar à ocorrência de doenças crônicas, no entanto a maioria dos estudos que investigaram a relação entre BPN e inflamação são com pequenas amostras (PELLANDA et al., 2009).

Apesar de vários estudos confirmarem a hipótese de que o baixo peso ao nascer prediz baixo CMO neonatal (AY et al., 2011; GODANG et al., 2013), na infância, adolescência e na vida adulta (YARBROUGH; BARRETT-CONNOR; MORTON, 2000; DENNISON et al., 2005; COOPER et al., 2005; HAGE et al., 2010), esta associação ainda é conflitante (GALE et al., 2001). Alguns estudos observaram associações inversas entre peso ao nascer e os dois marcadores ósseos (DMO e CMO) em crianças pré-púberes (STEER; TOBIAS, 2011) e em adultos jovens (LEUNISSEN et al., 2008).

Além disso, dois estudos de revisão sistemática apontaram que maiores valores de peso ao nascer são determinantes de uma melhor saúde óssea em crianças - refletido pelo maior acúmulo de CMO. Contudo a força do efeito em adolescentes e adultos foi minimizada. Uma possível explicação seria que várias exposições ao longo da vida influenciam nesta relação (DÖTSCH, 2011; MARTÍNEZ-MESA et al., 2012), como condições demográficas, socioeconômicas e comportamentos relacionados à saúde (MICKLESFIELD et al., 2006).

Em contrapartida, diversos estudos mostram que esta associação permanece na idade adulta, em ambos os sexos (SCHLÜSSEL; VAZ; KAC, 2010; BAIRD et al., 2010). Uma coorte



avaliou a influência do peso ao nascer na composição corporal de 143 homens e mulheres adultos, com idades entre 70 e 75 anos, do Reino Unido. Os resultados mostraram que o peso ao nascer foi um preditor ( $p < 0,05$ ) do CMO na coluna lombar, fêmur proximal e corpo inteiro, independentemente da idade, sexo, estatura atual, ingestão de cálcio dietético e de comportamentos relacionados à saúde (tabagismo, consumo de álcool, inatividade física) (GALE et al., 2001).

Na Suécia, um estudo de coorte investigou o efeito do peso ao nascer sobre o pico de massa óssea e composição corporal em 1.047 mulheres aos 25 anos de idade. O peso ao nascer foi categorizado em tercís de peso, sendo baixo ( $\leq 3,180$  g), intermediário (3,181–3,620 g) e alto ( $\geq 3,621$  g). Os resultados evidenciaram correlações significativas entre peso ao nascer e CMO total, do colo femoral, do quadril e da coluna lombar. A magnitude estimada do efeito foi equivalente a uma diferença de 0,3–0,5 desvios padrões no CMO para cada diferença de 1 kg peso ao nascer. Assim, concluiu-se que BPN exerce influência negativa sobre o CMO em mulheres, independente do peso corporal atual (CALLRÉUS; MCGUIGAN; ÅKESSON, 2013).

A relação do BPN e CMO na vida adulta também foi encontrada numa população de homens e mulheres brasileiras, com idades entre 23 e 24 anos. Mesmo após ajustamento por características sociodemográficas e comportamentos de risco à saúde, homens no tercil mais alto de distribuição de peso ao nascer ( $> 3,499$  kg) apresentaram maior área óssea e CMO, quando comparados com seus pares nos tercís inferiores ( $< 3,105$  e 3,105–3,499 kg) ( $p < 0,008$ ) (SCHLÜSSEL et al., 2010).

Outro importante aspecto relacionado à influência do peso ao nascer sobre a saúde óssea é o sexo. Há uma diferença entre as velocidades de acúmulo mineral ósseo entre homens e mulheres (COOPER et al., 2005). Apesar da taxa de crescimento ser maior nos fetos masculinos (LAWLOR; EBRAHIM; SMITH, 2002) e eles serem maiores em comprimento e peso (HASSELSTRØM et al., 2006), as meninas já se encontram, em média, duas semanas mais adiantadas em crescimento ósseo no momento do nascimento em relação aos meninos (WEINECK, 1991). Isso ocorre devido ao amadurecimento tardio encontrado nos homens quando comparado às mulheres (RODRIGUES, 1992), pois nelas a atividade secretora dos ovários na pré-puberdade é mais intensa quando comparados aos testículos (WEINECK, 1991). Mas é na puberdade que os hormônios sexuais, como estrogênio e androgênio vão repercutir de forma mais significativa, levando ao aparecimento do dimorfismo sexual (COMPSTON, 2001; LOURES et al., 2017). Assim, o sexo surge como potencial modificador de efeito na relação entre o peso ao nascer e o acúmulo de massa óssea.

Além do peso ao nascer, o peso corporal atual e o ganho de peso ao longo da vida também estão relacionados à saúde óssea, atenuando o efeito do BPN. Uma coorte com 1.889 crianças de Porto, Portugal, avaliou como diferentes trajetórias de ganho de peso, do nascimento até os 7 anos de idade, influenciam o CMO e a DMO. Os resultados mostraram que as crianças que tiveram “ganho de peso normal”, comparadas às demais trajetórias (“ganho de peso durante a primeira infância”, “ganho de peso durante a infância” e “ganho de peso persistente”), apresentaram CMO significativamente menor aos 7 anos, independentemente da idade gestacional e de características maternas (idade ao nascimento da criança, IMC pré-gestacional, tabagismo durante a gravidez e nível de escolaridade) (MONJARDINO et al., 2017). Confirmando a influência do ganho de peso também em adultos, um estudo transversal conduzido nos Países Baixos avaliou a DMO do corpo todo (DMO<sub>T</sub>) e da coluna lombar (DMO<sub>CL</sub>) de 312 jovens, de 18 a 24 anos. Os resultados mostraram que o peso atual e ganho de peso durante a infância foram os principais determinantes para a DMO<sub>T</sub> no início da idade adulta (LEUNISSEN et al., 2008).

Junto ao ganho de peso, a estatura também pode interferir na relação entre peso ao nascer e CMO, atenuando a magnitude da associação (COOPER et al., 1997; BONO et al., 2010), mas não a removendo totalmente (OLIVER et al., 2007). Tal fato sugere que esta relação pode ser mediada por efeitos no tamanho ósseo que persistem na vida adulta (BONO et al., 2010). A relação entre estatura e DMO é investigada e reportada há tempos na literatura, que aponta uma alta correlação entre os dois indicadores ( $r=0,859$ ;  $p < 0,001$ ) (GLASTRE et al., 1990). Os resultados de uma coorte realizada na Inglaterra sugerem que o crescimento inadequado na infância produz ossos mais fracos na vida adulta, mesmo após o ajuste pela estatura atual, mostrando que há efeito residual de um crescimento prejudicado no início da vida (OLIVER et al., 2007).

Pelo exposto, percebe-se a que o crescimento intrauterino, representado pelo peso ao nascer, exerce influência sobre a saúde óssea. No entanto, o mecanismo pelo qual tal relação ocorre ainda não é muito bem esclarecido e precisa ser investigado por meio de estudos bem delineados, com grandes amostras compostas de homens e mulheres. É de suma relevância para saúde pública entender quais são os determinantes modificáveis da obtenção do pico de massa óssea (MARTÍNEZ-MESA et al., 2012), para direcionar o desenvolvimento de estratégias de promoção de saúde. Além disso, também são necessárias estratégias que visem otimizar a nutrição materna e do crescimento intrauterino (BAIRD et al., 2010).

#### 4 JUSTIFICATIVA

A compreensão de como exposições precoces e evitáveis no início da vida, principalmente em períodos críticos de desenvolvimento, estão relacionadas com a massa óssea na vida adulta são essenciais para prevenir agravos crônicos, como doenças ósseas, cardiovasculares e metabólicas. Evidências prévias sugerem uma relação entre o peso ao nascer e a quantidade de conteúdo mineral ósseo na vida adulta. No entanto, poucos estudos investigaram essa relação em países em desenvolvimento e sul-americanos, com grandes amostras compostas de homens e mulheres. Estudos prévios utilizaram o DEXA para mensurar o conteúdo mineral ósseo, ao contrário do presente estudo que utilizou a bioimpedância elétrica tetrapolar, um método menos oneroso, mais simples, e de maior acesso. Além disso, muitos dos fatores apontados como confundidores e mediadores desta relação, como características sócio demográficas, comportamentos e condições de saúde, e medidas antropométricas foram incluídos nos modelos multivariados do presente estudo, tornando possível estimar o efeito independente do peso ao nascer no conteúdo mineral ósseo de adultos e idosos.

O ELSA-Brasil é uma coorte multicêntrica, composta por servidores públicos ativos e aposentados, desenvolvida em seis estados brasileiros (Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia e Rio Grande do Sul). Um dos principais objetivos do ELSA-Brasil é investigar a incidência e a progressão de doenças cardiovasculares e do diabetes e os fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais e psicossociais associados.

A segunda onda do ELSA-Brasil foi constituída por cerca de 14 mil participantes, com idade entre 38 e 77 anos, de quem se obteve dados sociodemográficos, clínicos, laboratoriais e medidas antropométricas e de composição corporal pela bioimpedância elétrica. A variedade regional da população do estudo, o tamanho da coorte e a minuciosa avaliação da composição corporal e dos comportamentos e agravos de saúde configuram uma oportunidade para investigar a relação entre o peso ao nascer e o conteúdo mineral ósseo, abrindo novas perspectivas de abordagem da população no tocante à promoção da saúde no início da vida.

## **5 OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo Geral**

Investigar a associação entre o baixo peso ao nascer e a menor quantidade de conteúdo mineral ósseo na vida adulta entre homens e mulheres participantes do Estudo Longitudinal de Saúde de Adulto – ELSA Brasil.

### **5.2 Objetivos Específicos**

- Caracterizar o perfil socioeconômico, antropométrico, e de comportamentos e condições de saúde da população estudada;
- Descrever a quantidade de conteúdo mineral ósseo dos participantes de acordo com sua classificação de peso ao nascer (adequado e baixo peso);
- Estimar a associação entre o baixo peso ao nascer e o menor conteúdo mineral ósseo independentemente de características sociodemográficas, comportamentos e condições relacionados à saúde e medidas antropométricas.
- Verificar se o sexo e a idade seriam modificadores de efeito na relação entre o baixo peso ao nascer e menor quantidade de conteúdo mineral ósseo na vida adulta.

## 6 MÉTODOS

### 6.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal que utilizou dados de participantes da segunda onda do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). O ELSA-Brasil é uma coorte multicêntrica, desenvolvida em seis capitais de estados brasileiros: Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, São Paulo, Salvador e Vitória. O principal objetivo do ELSA-Brasil é investigar a incidência e progressão de diabetes e doenças cardiovasculares e avaliar os fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais associados (AQUINO *et al.*, 2012, AQUINO *et al.*, 2013).

### 6.2 População de estudo

A amostra do estudo foi constituída de servidores ativos ou aposentados, com idade entre 35 a 74 anos, que eram convidados a participar do projeto por meio de divulgação interna nas universidades e instituição de pesquisa em questão. Para o cálculo do tamanho da amostra utilizou de estimativas levando em consideração a incidência dos dois desfechos principais do estudo: diabetes tipo II e infarto agudo do miocárdio. Os detalhes do desenho do estudo, as características da coorte e seu recrutamento foram descritos em publicações anteriores (AQUINO *et al.*, 2012; AQUINO *et al.*, 2013).

A linha de base foi realizada entre agosto de 2008 e dezembro de 2010, sendo alcançado o número total de 15.105 participantes. Foram considerados critérios de exclusão para participação no ELSA-Brasil: mulheres grávidas (ou em período de até quatro meses após o parto), aqueles que apresentavam dificuldade cognitiva ou de comunicação grave que impediria a realização da entrevista, aqueles que tinham intenção de deixar o emprego em um futuro próximo e os aposentados que residiam em cidade localizada fora da região metropolitana das sedes do projeto (AQUINO *et al.*, 2012).

A Segunda visita para entrevistas e exames foi realizada entre 2012 e 2014. Ao final da segunda visita, informações completas de seguimento estavam disponíveis para 14.014 participantes (203 óbitos, 640 recusas e 248 informações incompletas ou faltantes ). Para a presente análise, foram excluídos os participantes com IMC inferior a 18,5kg/m<sup>2</sup> (n=95), que relataram nascimento prematuro (n=709), com dados faltantes para o conteúdo mineral ósseo (n=749) e para peso ao nascer (n=1.962). O objeto do presente estudo é o baixo peso ao nascer

por consequência de restrição no crescimento intrauterino em bebês a termo. Dessa forma, os participantes que relataram nascimento prematuro foram excluídos pois a prematuridade além de afetar o peso ao nascer, compromete o crescimento ao longo da vida (ROCHA, 2018). Ao final, 10.499 participantes foram elegíveis para análise.

### **6.3 Coleta de dados**

Na linha de base e segunda visita, a coleta de dados foi precedida pela leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e assinatura do mesmo. Entrevistas, exames laboratoriais, clínicos, e de imagem foram realizados, além da aferição de medidas antropométricas. A entrevista foi realizada face-a-face, por meio de um questionário padronizado, previamente testado, que abordava aspectos sociodemográficos, história médica pregressa, história ocupacional, história familiar de doenças, fatores psicossociais, comportamentos relacionados à saúde, consumo alimentar, função cognitiva e saúde mental.

Todos os procedimentos de coleta de dados foram padronizados e realizados por profissionais treinados, certificados antes do início e ao longo do estudo. Supervisores de todos os centros de Pesquisa participantes do ELSA-Brasil foram certificados centralmente para posteriormente treinar e certificar a equipe local. Os instrumentos de coleta de dados foram submetidos a pré-testes e avaliados por estudos pilotos que antecederam o início do estudo.

### **6.4 Variáveis do estudo**

#### ***6.4.1 Variável resposta***

A variável resposta foi o conteúdo mineral ósseo (Kg) determinado por um aparelho de bioimpedância elétrica (BIA) multifrequência segmentar direta e vertical (InBody 230; BioSpace, Seul, Coréia do Sul). O equipamento utiliza o sistema de multifrequência (10 medidas de impedância na frequência de 20 e 100 kHz), com eletrodos tetrapolares, do tipo tátil de oito pontos. A informação sobre o CMO foi obtida pela versão do software Lookin'Body LBM.1.2.0.16.

No dia das medições da BIA, os voluntários foram instruídos estar em jejum por no mínimo 4 horas, esvaziar a bexiga previamente, abster-se de exercícios extenuantes e de bebidas alcoólicas 24 horas antes do teste, e não usar acessórios metálicos (por exemplo, relógios, anéis, brincos) durante o teste. Na avaliação, os participantes permaneceram no equipamento com o

uniforme do estudo, fez-se a mensuração do peso corporal, em quilogramas; e posteriormente posicionaram as mãos e os pés nos eletrodos táteis do instrumento para a medição da impedância, de acordo com as instruções do fabricante.

#### **6.4.2 Variável explicativa de interesse**

O peso ao nascer foi obtido pela pergunta: “*De acordo com a informação que o(a) Sr(a) tem, qual foi o seu peso ao nascer?*”. Os indivíduos com peso ao nascer inferior a 2,5 kg foram classificados como “baixo peso”.

#### **6.4.3 Variáveis de ajuste**

##### Socioeconômicas

- *Idade*: contínua em anos

- *Escolaridade atual*, obtida por meio da pergunta “*Qual o seu grau de instrução?*”, classificada em: ensino superior completo (>15 anos), ensino médio completo (11-14 anos), ensino fundamental completo (8-10 anos) e ensino fundamental incompleto (0-7 anos).

- *Raça/cor*: obtida pela pergunta “*O Censo Brasileiro (IBGE) usa os termos ‘preta’, ‘parda’, ‘branca’, ‘amarela’ e ‘indígena’ para classificar a cor ou raça das pessoas. Se o(a) Sr(a) tivesse que responder ao Censo do IBGE hoje, como se classificaria a respeito de sua cor ou raça?*”, sendo utilizada como branca, parda, preta, amarela e indígena.

##### Comportamentos relacionados à saúde

- *Prática de Atividade Física*: obtida do domínio relativo ao lazer na versão longa do *International Physical Activity Questionnaire* - IPAQ (IPAQ, 2005). Categorizou-se em atividade física forte, sendo incluídos os participantes que realizaram atividade física 7 dias por semana, equivalente a  $\geq 3000$  MET com intensidade de caminhada, moderada ou vigorosa; atividade física moderada, sendo incluídos os participantes que realizaram atividade física  $\geq 3$  dias, durante 20 minutos/dia, de intensidade vigorosa; os participantes que realizaram atividade física  $\geq 3$  dias, durante 30 minutos/dia com intensidade moderada e/ou caminhada; ou  $> 5$  dias,  $\geq 600$  MET com intensidade de caminhada, moderada ou vigorosa; ou  $> 3$  dias com  $\geq 1500$  MET e intensidade vigorosa; e atividade física leve, agrupando todos os indivíduos que não preencheram os critérios para atividade moderada ou forte.

- *Consumo de bebidas alcólicas*: foi investigado por meio do consumo de cerveja, chope, vinho, uísque, cachaça, ou outros destilados, licorés, batidas ou qualquer outro tipo de bebida alcoólica, em seguida a cada tipo de bebida alcóolica. Obteve-se a quantidade e a frequência do consumo de cada uma que foram transformados em quantidade de álcool puro ingerido por semana, em gramas. Os participantes foram categorizados em: não bebe, bebe moderadamente (homens, consumo <210g de álcool; mulheres, consumo <140g de álcool por semana) e bebe excessivamente (homens, consumo  $\geq$ 210g de álcool; mulheres, consumo  $\geq$ 140g de álcool por semana) (WHO, 2000).

#### Condições de saúde

- *Diabetes*: definido pelo uso de medicamento para o tratamento do diabetes (insulina ou hipoglicemiantes) ou pela glicemia de jejum  $\geq$ 126 mg/dL. A glicemia de jejum foi determinada pelo método enzimático (hexoquinase) utilizando o aparelho ADIVA 1200. O uso de medicamentos para diabetes foi obtido a partir de autorrelato e verificação de prescrições médicas e caixas de medicamentos.

- *Status de menopausa*: mensurado por meio da pergunta “*Na sua primeira visita ao ELSA em \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (MÊS/ANO), a senhora:*”, e das seguintes alternativas “*Já não menstruava mais*”, “*Não menstruava, mas voltou a menstruar*” e “*Ainda menstruava*”. Para aquelas que escolhiam as duas últimas alternativas, a seguinte pergunta era feita “*A senhora ainda menstrua?*”. As participantes que informaram não menstruar na primeira visita ou que não menstruavam mais na segunda onda foram consideradas em menopausa.

- *Uso de medicamentos diuréticos*: a partir de autorrelato e verificação de prescrições médicas e caixas de medicamentos utilizados nas duas últimas semanas. Os medicamentos no ELSA-Brasil foram classificados de acordo com critérios da *Anatomical Therapeutic Chemical*. Foram considerados os medicamentos Hidroclorotiazida, Indapamina e Furosemida como os medicamentos diuréticos a serem utilizados no presente estudo.

#### Antropométricas

- *Peso atual*: essa medida foi realizada com o participante descalço, em jejum e trajando uniforme padrão sobre as roupas íntimas. O peso corporal foi aferido por uma balança eletrônica (Toledo®, Modelo 2096PP) com capacidade de 200 Kg e precisão de 50 g.

- *Estatutura atual*: medida por estadiômetro de parede (Seca®, Hamburgo, BRD) com precisão de 1 mm e afixado a parede sem rodapé. O participante se mantinha em posição supina, descalço, encostando a cabeça, nádegas e calcanhares na parede e com o olhar fixo no plano



horizontal. A estatura era verificada no período inspiratório do ciclo respiratório (LOHMAN *et al.*, 1998; CDC, 2004, BENSENÖR *et al.*, 2013).

## 6.5 Análise Estatística

Todas as análises foram estratificadas por sexo (homens e mulheres). As características da população estudada foram comparadas por sexo, utilizando análise de variância (ANOVA) para variáveis contínuas com distribuição normal (média e desvio padrão-DP) e teste qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas (frequências). As médias (DP) do CMO foram comparadas por categorias de peso ao nascer usando ANOVA, adotando nível de significância de 5%.

A regressão linear foi utilizada para investigar a associação entre o baixo peso ao nascer e a quantidade CMO na vida adulta. Inicialmente investigou a associação entre o baixo peso ao nascer e o conteúdo mineral ósseo (Modelo 1), em seguida, incorporamos ajustamentos por idade, raça/cor auto referida, escolaridade atual (Modelo 2), uso de bebidas alcóolicas e nível de atividade física (Modelo 3), presença de diabetes, uso de diuréticos e, somente entre as mulheres, status de menopausa (Modelo 4). Por fim, incluímos ajustamento pelo peso e estatura atuais (Modelo 5). Para confirmar a modificação de efeito do sexo e da idade na associação do peso ao nascer com o conteúdo mineral ósseo fez-se a inclusão do termo de interação no modelo 5, após completo ajustamento, utilizando a população total (peso ao nascer \* sexo) e estratificado por sexo (peso ao nascer \* idade). As magnitudes dessas associações foram estimadas pelas diferenças de médias e os seus respectivos intervalos de confiança de 95%. As análises foram realizadas usando o Stata 13.0 (*Stata Corporation, College Station, EUA*).

## 6.6 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) por meio da carta de aprovação de N°976/2006 (Anexo 1), atendendo à Resolução 196/96a (vigente na época) e a outras complementares – a Resolução CNS 346/05 e a Resolução CNS 347/05. Além disso, a pesquisa também foi aprovada nos comitês de ética em pesquisa das seis instituições envolvidas. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da realização de entrevistas e exames.

## 7 ARTIGO ORIGINAL

### **DOES LOW BIRTH WEIGHT INFLUENCE BONE MINERAL CONTENT IN ADULTHOOD? RESULTS FROM BRAZILIAN LONGITUDINAL STUDY OF ADULT HEALTH (ELSA-BRASIL)**

#### **ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** To investigate the association between birth weight and BMC, after adjustment for body size, and whether this relationship is different between men and women, and also adulthood and elderly. **METHODS:** A total of 10,499 participants from second wave (2012-2014) of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) were eligible for this analysis. The outcome variable was the BMC (kilograms-Kg) measured by tetrapolar electrical bioimpedance. The explanatory variable of interest was the self-reported birth weight. The magnitude of the associations was estimated by mean differences and their respective 95% confidence intervals using linear regression. The analyses were stratified by sex. **RESULTS:** Most were women (54.86%), and the average age was 55 years (SD  $\pm$  8.74). After adjusting for age, race/skin color, educational attainment, health behaviors and conditions, we observed that those who self-reported low birth weight had lower bone mineral content (mean difference for men: -0.23; 95% CI: -0.29; -0.17; and for women: -0.14; 95% CI: -0.18; -0.10) when compared to those of adequate birth weight. However, after adjustment for current weight and height, there was a considerable reduction in the association magnitude (men: -0.04%, 95%CI -0.06; -0.01; women: -0.01 %, 95%CI: -0.03; -0.00). **CONCLUSION:** Low birth weight influences BMC and part of this relationship is mediated by current height and weight, however without age effect modification. Although, a stronger relationship was found in men compared to women.

## INTRODUCTION

Previous evidence suggests that low birth weight (LBW), an intrauterine growth marker, predicts low bone mineral content (BMC) in the childhood<sup>1-3</sup>, adolescence<sup>4,5</sup>, and adulthood<sup>6-10</sup>. The insufficient fetal nutrition may lead to permanent changes in neuroendocrine development<sup>11</sup>, such as insulin-like growth factor I (IGF-I) and growth hormone (GH) influencing on bone development through life<sup>12-14</sup>.

During puberty, sex steroids promote different patterns of acquisition and loss of bone mass between the sexes<sup>8,15,16</sup>, explaining how men to have less net bone loss during aging<sup>17</sup>. Beyond sex also aging interferes an imbalance between bone formation and absorption, leading to decreased BMC<sup>18</sup>. Furthermore, other factors that seem to be related to bone mass acquisition and maintenance include health-related behaviors, such as diet, physical activity and excessive alcohol consumption<sup>5,8</sup>, and the pattern of lifelong growth, translated by weight and height<sup>3,19-22</sup>.

Although there are studies investigating the association between LBW and BMC in young adults<sup>10,19-21,23-26</sup> and middle-aged and elderly<sup>6,7,9,19,27-30</sup>, few of them have to analyzed this association separately by sex<sup>6,7,9,19,20,24,26,29,31</sup>. And there are no large-scale sample studies addressing this relationship, removing the effect of other factors on this causal mechanism, such as sociodemographic, health behaviors and conditions, and current body size in Brazilian population and also in low- and middle-income countries. Thus, in a multicenter study we aim to estimate the association between birth weight and bone mineral content independently of current weight and height. Besides, it is intended to verify the presence of effect modification by sex and age.

## METHODS

### Study population and settings

This study is cross-sectional using data from participants of the second wave of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), conducted in 2012-2014. Complete follow-up information was available for 14,014 participants (203 deaths, 640 refusals, and 248 incomplete follow-up information). ELSA-Brasil is a multicenter cohort study of 15,105 active and retired civil servants, aged 35 to 74 years at baseline, from universities and research institutions located in six Brazilian cities: Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, São

Paulo, Vitória and Salvador<sup>32</sup>. The ELSA-Brasil was approved by the Ethics and Research Committees of the six participating institutions and all participants signed an informed consent form. Details of the study design and cohort characteristics have been described in previous publications<sup>32,33</sup>.

For the present analysis, we excluded participants with a body mass index lower than 18.5kg/m<sup>2</sup> (n=95), those who self-reported premature birth (n=709), and with missing data for bone mineral content (n=749) and birth weight (n=1.962). Participants who reported premature birth were excluded because prematurity not only affects birth weight but may also compromise growth development by mechanisms other than those caused by nutritional restrictions<sup>34</sup>. In the end, 10,499 participants were eligible for this analysis.

### **Outcome variable**

*Bone mineral content* in kilograms (kg), determined by a vertical direct segmental tetrapolar multifrequency electrical bioimpedance device (InBody 230; BioSpace, Seoul, South Korea). CMO information was obtained by the Lookin'Body LBM.1.2.0.16 software version. The volunteers were instructed to fast for at least 4 hours, to previously empty the bladder, to refrain from strenuous exercise and alcohol 24 hours prior, and not wear metal fittings during the test.

### **Explanatory variable of interest**

*Birth weight* was obtained by the question: "*According to the information you have, what was your birth weight?*". Individuals with birth weight <2.5kg were classified as "low birth weight", and those with or below this weight were classified as "adequate birth weight".

### **Covariables**

The following covariates were considered:

Socioeconomic - *age* (continuous in years), *educational attainment* (University degree or more, high school, complete elementary school and incomplete elementary school) and *self-reported race/skin color* (white, brown, black, Asian descent and indigenous);

Health Behaviors and Conditions - *Alcohol consumption* (not drinking, moderate, and excessive) obtained by summing the doses of each type of alcohol consumed transformed into

grams. Moderate drinking was defined as greater than zero and <210g of alcohol per day for men and <140g of alcohol per day for women, drinking at or above these limits was considered excessive<sup>35</sup>; *leisure physical activity* (light intensity <600 MET-min / week, moderate intensity: 600-3000, high intensity:  $\geq 3000$  MET-min / week) obtained from the leisure-related domain in the long version of the International Physical Activity Questionnaire-IPAQ<sup>36</sup> and categorized from the sum of time in each type of activity weighting; *diabetes* (no and yes) defined by self-report and checking of prescriptions and drug boxes on the use of diabetes medication - insulin or hypoglycemic drugs, or fasting glucose  $\geq 126$  mg/dL, as determined by the method enzyme (hexokinase) using the ADIVA 1200 apparatus; *menopausal status* (no and yes) considered in menopause those women who reported not menstruating on the first wave or no longer menstruating on the second wave; and use of *diuretic drugs* (no and yes) obtained by checking medical prescriptions and drug boxes on the use of Hydrochlorothiazide, Indapamine and Furosemide;

Anthropometric - *current weight (kg)* measurement performed with the participant barefoot, fasting and wearing standard uniform on underwear; gauged by a Toledo® Model 2096PP electronic scale, with a capacity of 200 Kg and a precision of 50 g. *Current height (meters)* measured using Seca® wall stadiometer, Hamburg, BRD, accurate to 1 mm and affixed to the wall. The participant remained supine, barefoot, leaning his head, buttocks and heels on the wall and with his gaze fixed on the horizontal plane and his height was verified during the inspiratory period of the breathing cycle<sup>57-39</sup>.

## Statistical analysis

All analyses were stratified by sex. The characteristics of the study population were compared by sex using analysis of variance (ANOVA) for continuous variables with normal distribution (mean and standard deviation-SD) and Pearson's chi-square test for categorical variables (frequencies). The means (SD) of CMO were compared by birth weight categories using ANOVA, with a significance level of 5%.

Linear regression was used to investigate the association between low birth weight and the BMC in adulthood. Five models were constructed: initially, the association between low birth weight and bone mineral content (Model 1) was investigated, then we incorporated adjustments by age, self-reported race / skin color, educational attainment (Model 2), alcohol consumption and leisure physical activity (Model 3), diabetes, use of diuretic drugs and, in women, also by menopausal status (Model 4); Finally, we included adjustment for current

weight and height (Model 5). In order to confirm the presence of sex and age effect modification in the association between birth weight and bone mineral content in adulthood, the interactions terms were included in the final model (Model 5) considering the total study population (birth weight\*sex) and stratified by sex (birth weight\*age). The magnitudes of these associations were estimated by the mean differences and their 95% confidence intervals (CI). Analyzes were performed using Stata 13.0 (Stata Corporation, College Station, USA).

## **RESULTS**

Of the 10,499 participants in this study, 54.86% were women and mean age of 55 years (SD for men  $\pm$  8.98; SD for women  $\pm$  8.54). Men reported a higher frequency of excessive alcohol consumption, high intensity of physical activity, diabetes and lower educational attainment compared to women. Meantime, the use of diuretic drugs was higher among women. Regarding menopausal status, most women were already menopausal (70.30%), and in both sexes approximately 6% were born with low birth weight (Table 1).

**Table 1.** Socioeconomic characteristics, behaviors and health conditions of the study population, Longitudinal Adult Health Study (ELSA-Brasil)

	<i>Men</i>	<i>Women</i>
<b>Sex, n (%)</b>	4.739 (45.14)	5.760 (54.86)
<b>Age, mean (SD)<sup>a</sup></b>	55.00 (8.98)	55.01 (8.54)*
<b>Self-reported race/color, n (%)<sup>b</sup></b>		
<i>White</i>	2.576 (55.07)	3.078 (53.84)*
<i>Brown (Pardo)</i>	1.366 (29.20)	1.466 (25.64)
<i>Black</i>	606 (12.95)	974 (17.04)
<i>Asian decente</i>	80 (1.71)	156 (2.73)
<i>Indigenous</i>	50 (1.07)	43 (0.75)
<b>Educational attainment, n (%)<sup>b</sup></b>		
<i>University Degree or more</i>	2.710 (57.26)	3.624 (62.93)*
<i>Higher school</i>	1.425 (30.11)	1.756 (30.49)
<i>Complete elementary school</i>	325 (6.87)	246 (4.27)
<i>Incomplete elementary school</i>	273 (5.77)	133 (2.31)
<b>Alcohol use, n (%)<sup>b</sup></b>		
<i>Not drinking</i>	1.234 (26.070)	2.248 (39.10)*
<i>Moderate drinking</i>	2.866 (60.55)	3.256 (56.63)
<i>Excessive drinking</i>	633 (13.37)	246 (4.28)
<b>Physical Activity Practice, n (%)<sup>b</sup></b>		
<i>High Intensity</i>	511 (10.80)	359 (6.24)*
<i>Moderate Intensity</i>	932 (19.70)	952 (16.55)
<i>Light Intensity</i>	3.289 (69.50)	4.442 (77.21)
<b>Menopause, n (%)</b>		
<i>No</i>	-	1.682 (29.70)
<i>Yes</i>	-	3.981 (70.30)
<b>Diabetes, n (%)<sup>b</sup></b>		
<i>No</i>	3.741 (79.11)	4.888 (85.05)*
<i>Yes</i>	988 (20.89)	859 (14.95)
<b>Use of diuretic drugs, n (%)<sup>b</sup></b>		
<i>No</i>	4.134 (87.71)	4.893 (85.20)*
<i>Yes</i>	579 (12.29)	850 (14.80)
<b>Current weight, mean (SD)<sup>a</sup></b>	81.67 (14.42)	70.41 (13.95)*
<b>Current height, mean (SD)<sup>a</sup></b>	1.72 (7.05)	1.59 (6.41)*
<b>Birth Weight, n (%)<sup>b</sup></b>		
<i>Adequate weight</i>	4.478 (94.49)	5.439 (94.43)
<i>Low weight</i>	261 (5.51)	321 (5.57)
<b>BMC, mean (SD)<sup>a</sup></b>	3.23 (0.49)	2.46 (0.35)*

Abbreviations: SD = Standard Deviation; BMC = Bone Mineral Content.

\* p-value <0.001

<sup>a</sup> Analysis of Variance (ANOVA).

<sup>b</sup> Pearson Chi-square test.

We observed lower mean of bone mineral content in those who reported low birth weight compared to those who reported adequate birth weight, and this difference is more evident among men (p-value < 0.01) (Table 2).

**Table 2.** Distribution of Bone Mineral Content in kilograms, according to birth weight, Longitudinal Adult Health Study (ELSA-Brasil)

<i>Birth Weight</i>	<b>Bone Mineral Content</b>	
	Mean (SD)	
	<b>Men</b>	<b>Women</b>
<i>Adequate weight (<math>\geq 2.5\text{kg}</math>)</i>	3.25 (0.48)	2.46 (0.35)*
<i>Low weight (<math>&lt; 2.5\text{kg}</math>)</i>	2.97 (0.50)	2.32 (0.35)*

Abbreviation: SD=Standard Deviation. Performed analysis of variance (ANOVA). \*p-value <0.01.

Table 3 describes the associations between low birth weight and bone mineral content. Those who self-reported low birth weight were associated with lower bone mineral content when compared to those with adequate birth weight (Model 1) and this effect were stronger in men (mean difference: -0.28; 95%CI -0.34 -0.21) than women (mean difference in: -0.14; 95%CI -0.18, -0.10). After adjustment for age, self-reported race/skin color, educational attainment (Model 2), alcohol consumption, physical activity (Model 3), presence of diabetes and use of diuretics and, in women, also by menopausal status (Model 4), we did not observe significant changes in the magnitudes of the associations. However, when adjusting for current weight and height (Model 5), there was a considerable reduction in the associations magnitudes (Men: -0.04; 95%CI -0.06; -0.01; women: -0.01; 95%CI -0.03; -0.00). The interaction term between birth weight and sex remained statistically significant in the final model considering all study population (p-value: <0.01), because of this all the analyses were stratified by sex. However, the age effect modification has been not observed (p-value of interaction term in men: 0.115, in women: 0.440)



**Table 3.** Association between Low Birth Weight and Bone Mineral Content, Longitudinal Adult Health Study (ELSA-Brasil)

Low Weight (<2.5kg)	Men	Women
	Mean difference 95% CI	Mean difference 95% CI
<i>Model 1</i>	-0.28 (-0.34; -0.21)	-0.14 (-0.18; -0.10)
<i>Model 2</i>	-0.23 (-0.29; - 0.17)	-0.13 (-0.17; -0.09)
<i>Model 3</i>	-0.23 (-0.29; - 0.17)	-0.13 (-0.17; - 0.09)
<i>Model 4</i>	-0.23 (-0.29; -0.17)	-0.14 (-0.18; - 0.10)
<i>Model 5</i>	-0.04 (-0.06; -0.01)	-0.01 (-0.03; - 0.00)

**Model 1:** crude model; **Model 2:** adjustment for age, self-reported color/ skin race and educational attainment; **Model 3:** Model 2 + for alcohol consumption and physical activity; **Model 4:** Model 3 + diabetes and diuretic use\*. **Model 5:** Model 4 + current weight and height. \*Adjustment for menopause status has also been incorporated in women. Abbreviation: CI = Confidence Interval. Performed Linear Regression.

## DISCUSSION

In the present study, we observed that individuals who reported low birth weight had, on average, lower bone mineral content compared to those that born with adequate weight, even after adjusting for sociodemographic characteristics, health behaviors and conditions. These associations remained significant after removing the effect of current weight and height, but with a considerable reduction in their magnitudes, indicating that part of this association is mediated by body size achieved in adulthood. It is noteworthy that, in all models, the magnitude of the associations was statically stronger among men than women.

Although postnatal growth has a major influence on the process of bone mass acquisition, our results indicate that there is a residual effect of early life growth on bone acquisition in adulthood. This is Barker's theory, which postulates that health in adulthood would depend on the programming of the fetal and child environment<sup>40</sup>, supported by the critical period model of life course epidemiology studies<sup>41</sup>. Previous studies report similar findings<sup>6,9,25,28,42</sup>. In Finnish, it was observed a risk approximately 2.5 times higher (95%CI 1.5- 4.12) of having low BMC at 31 years old among those that had intrauterine growth retardation (infants born small to gestational age) compared with those with adequate intrauterine growth, even after adjustment for current Body Mass Index<sup>26</sup>. Appropriate early growth, marked by birth weight, will result in proper bone envelope formation reflecting on its

length and width<sup>7,19,27,43</sup>. This is mainly due to the action of growth hormone and IGF-I, which control the accumulation of bone mass in childhood<sup>8,14,44,45</sup>.

In our study, we observed that recovering growth on life course the effect of low birth weight can be minimized, which is seen by the attenuation of the association magnitude after the inclusion adjustment for current weight and height in the analysis. This can be explained by the elevated educational attainment achieved by participants (60.37%), which is considered a marker of adequate socioeconomic and nutritional conditions through life. Considering that the only 15.3% of Brazilian population has university or more<sup>46</sup>, the effect of unfavorable early life on bone health in adulthood may be stronger in general population. This fact supports the finding of other studies that the proper growth trajectory, especially in childhood, also has determining effects on adult bone mass accumulation<sup>3,9,47,48</sup>.

To our knowledge, this is the first study with a large sample in Brazil that investigate the association between birth weight and bone mineral content in adults and the elderly separated by sex. Another study with Brazilians<sup>10</sup> investigated this relationship only in 496 men, from south country, and at young age (23 to 24 years). The results showed that those in the highest tertile of birth weight had greater bone area and BMC in lumbar spine, femoral neck and total proximal femur, when compared to those in the lower tertiles. Similar results were also observed in studies conducted in developed countries<sup>26,27,30</sup>, such as Sweden, where the lowest amounts of whole-body BMC (femur, neck, hip, and lumbar spine) were found in women at the lowest tertile weight, compared to those in the largest tertile<sup>49</sup>.

On the other hand, some studies that investigated the relationship between BPN and BMC showed divergent results from ours. Among 9-year-old English children, the higher birth weight was related to lower area-corrected BMC (bone size-corrected by linear regression to approximate a volumetric measurement of bone mineral density -BMD), even after body size removal<sup>22</sup>. Also, no association were found between LBW and total BMD, after adjusting for age, sex, height and adult weight, lean and fat mass in young Dutch<sup>20</sup>.

Importantly, the sex effect modification on the relationship between LBW and BMC observed in our study may be influenced by factors not addressed in the present analysis, such as the late onset of puberty and lifelong malnutrition, which may contribute to confounding the differences between the sexes during skeletal maturation<sup>24</sup>. However, other determinants of bone acquisition and loss were considered, such as alcohol consumption, physical activity, diabetes, use of diuretic drugs and menopausal status in women.

Men in favorable conditions of development, by the action of androgen, has larger skeleton and the cortical diameters favoring its greater preservation during the aging process

compared to women<sup>8,17,19-21,47</sup>. Pearce and colleagues<sup>29</sup> pointed out that standardized increase in birth weight (standard deviation of 0.94 in men and 1.1 in women) was predictive of the increase in total bone area (cm<sup>2</sup>) for both sexes ( $p \leq 0.001$ ) in middle-aged adults (49-51 years), and after adjusting for height and weight, the relationship remained significant only among men ( $r = 1.11$ ; 95%CI 0.04;2.18).

Corroborating these findings, Cho and colleagues<sup>5</sup> also found association in men, each 1 kg increase in birth weight, the BMC increased significantly, even after adjusting for age, current height, smoking, alcoholism, physical activity level and gestational age (OR: 2.14; 95%CI 1.03–4.48). Among girls, the association did not remain statistically significant after adjustment for potential confounders, suggesting different effects of birth weight on bone mass at puberty due to the action of sex hormones, as bone tissue is sensitive to androgens and estrogens. Interesting, in our study we observed that low birth weight had stronger effect in men even after adjustment of current weight and height compared to women. This result suggests that the action of androgen in men on BMC can be badly affected by malnutrition in early life. Although the evolution of bone loss accompanies aging<sup>50,51</sup>, we did not find effect modification by age in our study suggesting that birth weight influences maximum bone quantity acquisition but not bone loss.

Some limitations need to be considered in our study. First, because it is a cross-sectional analysis, factors that interfere with peak attainment and bone mass accumulation may not have been considered, such as maternal factors, growth trajectory, poverty conditions, behaviors, and health and eating conditions may not have been considered. The exposure variable (birth weight) may be subject to memory bias as it was self-reported. Also, the BMC was measured by electrical bioimpedance instead DEXA (dual energy x-ray absorptiometry), a gold standard method to estimate body composition. However, BIA is cheaper, more easily employed and has no radiation emission. The strength of our study is a large sample from a multicenter study including individuals with different physiological characteristics and biotypes. Also, we stratified the analysis by sex to better understand the differences in the relationship between LBW and BMC between men and women. We included in our study individuals with a big range of age although no evidence of age effect modification was observed. Thus, the lower birth weight may influence the total bone mineral content acquired without being aggravated by natural aging process.

## CONCLUSION

Our results suggest that intrauterine growth, represented by birth weight, influence on bone mineral content in adulthood, even after removed effect of socioeconomic factors, health behaviors and conditions. This relationship appears to be stronger in men compared to women. However, the association magnitude decreased after considering markers of life course development (current weight and height) which may be explained by the elevated educational attainment active on our study population. The adequate conditions development is important from early life (intrauterine) to elderly. Thus, attention should be paid to positive postnatal growth, and further longitudinal studies are needed to identify the others important periods that affects the process of bone mass acquisition, and how this occurs among men and women.

## REFERENCES

- <sup>1</sup>Ay L, Jaddoe VWV, Hofman A, Moll HA, Raat H, Steegers EAP, et al. Foetal and postnatal growth and bone mass at 6 months: the Generation R Study. *Clinical Endocrinology*. 2011;74(2):181-90.
- <sup>2</sup>Godang K, Frøslie KF, Henriksen T, Isaksen GA, Voldner N, Lekva T, et al. Umbilical cord levels of sclerostin, placental weight, and birth weight are predictors of total bone mineral content in neonates. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):371-78.
- <sup>3</sup>Monjardino T, Rodrigues T, Inskip H, Harvey N, Cooper C, Santos AC, Lucas R. Weight Trajectories from Birth and Bone Mineralization at 7 Years of Age. *J. Pediatr*. 2017; 191:117-24.
- <sup>4</sup>El Hage R, Moussa E, Hammoud A, Dandachi G, Jacob C. Birth weight is an independent determinant of whole body bone mineral content and bone mineral density in a group of Lebanese adolescent girls. *J Bone Miner Metab*. 2010;28(3):360-63.
- <sup>5</sup>Cho WK, Ahn M, Jeon YJ, Jung IA, Han K, Kim SH, et al. Birth Weight Could Influence Bone Mineral Contents of 10- to 18-Year-Old Korean Adolescents: Results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2010. *Horm. Res. Paediatr*. 2016;85(2):125-30.
- <sup>6</sup>Yarbrough DE, Barrett-Connor E, Morton D. Birth weight as a predictor of adult bone mass in postmenopausal women: The Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int*. 2000;11(7):626-30.
- <sup>7</sup>Dennison EM, Syddall HE, Sayer AA, Gilbody HJ, Cooper C. Birth Weight and Weight at 1 Year Are Independent Determinants of Bone Mass in the Seventh Decade: The Hertfordshire Cohort Study. *Pediatr. Res*. 2005;57(4):582-86.
- <sup>8</sup>Cooper C, Westlake S, Harvey N, Javaid K, Dennison E, Hanson M. Review: developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*. 2005;17(3):337-47.
- <sup>9</sup>Oliver MH, Harding JE, Breier BH, Evans PC, Gluckman PD. Glucose but Not a Mixed Amino Acid Infusion Regulates Plasma Insulin-Like Growth Factor-I Concentrations in Fetal Sheep. *Pediatr Res*. 1993;34(1):62-65.
- <sup>10</sup>Schlüssel MM, de Castro JAS, Kac G, da Silva AAM, Cardoso VC, Bettiol H. Birth weight and bone mass in young adults from Brazil. *Bone* 2010;46(4):957-63.

- <sup>11</sup>Godfrey KM. Maternal regulation of fetal development and health in adult life. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;78(2):141-50.
- <sup>12</sup>Zadik Z. Maternal nutrition, fetal weight, body composition and disease in later life. *J Endocrinol Invest.* 2003;26:941-45.
- <sup>13</sup>Ackland FM, Stanhope R, Eyre C, Hamill G, Jones J, Preece MA. Physiological Growth Hormone Secretion in Children with Short Stature and Intra-Uterine Growth Retardation. *Horm Res.* 1988;30(6):241-45.
- <sup>14</sup>Albertsson-Wikland K. Growth hormone secretion and growth hormone treatment in children with intrauterine growth retardation. Swedish Paediatric Study Group for Growth Hormone Treatment. *Acta Paediatr Scand [Suppl].* 1989; 349:35-41.
- <sup>15</sup>Seeman E. Periosteal Bone Formation — A Neglected Determinant of Bone Strength. *N Engl J Med.* 2003;349(4):320-23.
- <sup>16</sup>Bonjour JP, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli R. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud Publica Mex.* 2009;51(1):5-17.
- <sup>17</sup>Duan Y, Turner CH, Kim BT, Seeman E. Sexual Dimorphism in Vertebral Fragility Is More the Result of Gender Differences in Age-Related Bone Gain Than Bone Loss. *J Bone Miner Res.* 2001;16(12):2267-75.
- <sup>18</sup>Segheto KJ, Juvanhol LL, Carvalho CJ de, Silva DCG da, Kakehasi AM, Longo GZ. Factors associated with bone mineral content in adults: a population-based study. *Einstein (São Paulo).* 2019; 18:1-7.
- <sup>19</sup>Cooper C, Fall C, Egger P, Hobbs R, Eastell R, Barker D. Growth in infancy and bone mass in later life. *J Bone Miner Res.* 1997;56(1):17-21.
- <sup>20</sup>Leunissen RWJ, Stijnen T, Boot AM, Hokken-Koelega ACS. Influence of birth size and body composition on bone mineral density in early adulthood: the PROGRAM study. *Clinical Endocrinology.* 2008;69(3):386-92.
- <sup>21</sup>De Bono S, Schoenmakers I, Ceesay M, Mendy M, Laskey MA, Cole TJ, et al. Birth weight predicts bone size in young adulthood at cortical sites in men and trabecular sites in women from The Gambia. *Bone.* 2010;46(5):1316-21.

- <sup>22</sup>Steer CD, Tobias JH. Insights into the programming of bone development from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6), p.1861-1864, 27 abr. 2011. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.110.001495>.
- <sup>23</sup>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.
- <sup>24</sup>Mcguigan FEA, Murray L, Gallagher A, Davey-Smith G, Neville CE, Van't Hof R, et al. Genetic and Environmental Determinants of Peak Bone Mass in Young Men and Women. *J Bone Miner Res.* 2002;17(7):1273-79.
- <sup>25</sup>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. *Osteoporos Int.* 2003;15(5):382-88.
- <sup>26</sup>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. *Osteoporos Int.* 2005;16 (11):1417-24.
- <sup>27</sup>Javaid MK, Prieto-Alhambra D, Lui L-Y, Cawthon P, Arden NK, Lang T, et al. Self-reported weight at birth predicts measures of femoral size but not volumetric BMD in elderly men: MrOS. *J Bone Miner Res.* 2011;26(8):1802-07.
- <sup>28</sup>Gale CR, Martyn CN, Kellingray S, Eastell R, Cooper C. Intrauterine Programming of Adult Body Composition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):267-72.
- <sup>29</sup>Pearce MS. Lifecourse study of bone health at age 49-51 years: the Newcastle thousand /families cohort study. *J Epidemiol Community Health.* 2005;59(6):475-80.
- <sup>30</sup>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. *J Bone Miner Res.* 2013;28(12):2561-69.
- <sup>31</sup>Micklesfield L, Levitt N, Dhansay M, Norris S, Van der Merwe L, Lambert E. Maternal and early life influences on calcaneal ultrasound parameters and metacarpal morphometry in 7- to 9-year-old children. *J Bone Miner Res.* 2006;24(3):235-42.

<sup>32</sup>Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol.* 2012;175(4):315-24.

<sup>33</sup>Aquino EML, Vasconcellos-Silva PR, Coeli CM, Araújo MJ, Santos SM, Figueiredo RC, et al. Ethical issues in longitudinal studies: the case of ELSA-Brasil. *Rev. Saúde Pública.* 2013;47(2):19-26.

<sup>34</sup>Rocha PRH. Influência da prematuridade e restrição do crescimento intrauterino na habilidade motora na infância [tese]. Doutorado; 2018. 88 f. Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

<sup>35</sup>World Health Organization. Department of Mental Health and Substance Dependence Noncommunicable Diseases and Mental Health Cluster. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. Geneva: World Health Organization; 2000:1-193.

<sup>36</sup>IPAQ Research Committee. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): short and long forms. 2005. [access 01 mar 2019]. Available in: <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf>.

<sup>37</sup>Lohman TG, Roche AF, Martorel R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Books; 1988.

<sup>38</sup>Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): Anthropometry Procedures Manual. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2004.

<sup>39</sup>Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP, Felisbino-Mendes M, Caetano EI, et al. Routines of organization of clinical tests and interviews in the ELSA-Brasil investigation center. *Rev Saude Publica.* 2013;47 suppl 2:37-47.

<sup>40</sup>Barker DJP. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet.* 1993; 341:938-41.

<sup>41</sup>Ben-Shlomo Y. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. *Int J Epidemiol.* 2002;31(2):285-93.



- <sup>42</sup>Antoniades L, MacGregor AJ, Andrew T, Spector TD. Association of birth weight with osteoporosis and osteoarthritis in adult twins. *Rheumatology*. 2003;42(6):791-96.
- <sup>43</sup>Dalziel SR, Fenwick S, Cundy T, Parag V, Beck TJ, Rodgers, A, et al. Peak Bone Mass After Exposure to Antenatal Betamethasone and Prematurity: Follow-up of a Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res*. 2006;21(8):1175-86.
- <sup>44</sup>Fall C, Hindmarsh, P, Dennison E, Kellingray S, Barker D, Cooper, C. Programming of Growth Hormone Secretion and Bone Mineral Density in Elderly Men: A Hypothesis1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(1):135-39.
- <sup>45</sup>Sayer AA, Cooper C. Fetal programming of body composition and musculoskeletal development. *Early Hum. Dev*. 2005;81(9):735-44.
- <sup>46</sup>IBGE. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios - Contínua (PNAD) 2016. [acess 04 nov 2019]. Available in: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/educacao/17270-pnad-continua.html?=&t=o-que-e>.
- <sup>47</sup>Vanderschueren D, Vandendput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and Bone. *Endocr. Ver*. 2004;25(3):389-425.
- <sup>48</sup>Loures MAR, Zerbini CAF, Danowski JS, Pereira RMR, Moreira C, Paula AP de, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da osteoporose em homens. *Rev. Bras. Reumatol*. 2017; 57:497-514.
- <sup>49</sup>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*. 2012;24(4):1347-55.
- <sup>50</sup>Shanbhogue VV, Brixen K, Hansen S. Age- and Sex-Related Changes in Bone Microarchitecture and Estimated Strength: A Three-Year Prospective Study Using HRpQCT. *J Bone Miner Res*. 2016;31(8):1541-49.
- <sup>51</sup>Chin K-Y, Kamaruddin A, Low NY, Ima-Nirwana S. Effects of age, sex, and ethnicity on bone health status of the elderly in Kuala Lumpur, Malaysia. *Clin Interv Aging*. 2016; 11:767-73.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo consistiu na investigação da relação entre o baixo peso ao nascer e a quantidade de conteúdo mineral ósseo na vida adulta após remover efeito da idade escolaridade, raça/cor autorreferida, comportamentos relacionados à saúde (prática de atividade física e consumo de álcool), condições de saúde (diabetes, uso de diuréticos e status de menopausa para mulheres) e peso e altura atuais. Adicionalmente investigamos a presença de modificação de efeito do sexo e da idade na associação entre o peso ao nascer e o conteúdo mineral ósseo.

Os resultados confirmaram a hipótese levantada inicialmente. O peso ao nascer, que traduz as condições de vida intrauterina, parece influenciar alterações na saúde óssea de forma independente de fatores socioeconômicos, comportamentos e condições de saúde.

Entretanto, ao adicionar ajustamento pelo padrão de crescimento do indivíduo (peso e altura atuais), as magnitudes das associações reduziram consideravelmente, mas permaneceram significativas. Além disso, o efeito do baixo peso ao nascer sobre o conteúdo mineral ósseo parece ser mais forte entre os homens, embora não tenhamos encontrado modificação de efeito pela idade.

Vale ressaltar que poucos estudos investigaram essa relação em grandes populações e o ELSA-Brasil configura-se como a maior pesquisa multicêntrica de coorte realizada no Brasil. Apresenta boa heterogeneidade socioeconômica, étnico-racial e inclui participantes provenientes de diferentes regiões brasileiras em sua população. Assim, este estudo contribui para a ampliação dos conhecimentos existentes acerca do tema, a partir de análises feitas com um considerável contingente.

Acreditamos que nossos resultados apresentam contribuições para a compreensão da relação entre o crescimento no início da vida e o acúmulo de conteúdo mineral ósseo na idade adulta. Considerando o impacto da saúde óssea sobre a saúde do indivíduo em geral, pela sua relação com agravos de natureza crônica, estudos que tragam à discussão potenciais fatores associados ao menor acúmulo de massa óssea ao longo da vida são necessários. Estes estudos podem apontar para novas estratégias no âmbito da saúde pública que subsidiem ações de saúde, principalmente no tocante à prevenção de doenças crônicas.

## 9 REFERÊNCIAS

- ACKLAND, F.M. et al. Physiological Growth Hormone Secretion in Children with Short Stature and Intra-Uterine Growth Retardation. **Hormone Research**, v. 30, n. 6, p.241-245, 1988. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000181070>.
- AHMADI, N. et al. The relation of low levels of bone mineral density with coronary artery calcium and mortality. **Osteoporosis International**, p.1-8, 27 abr. 2018. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4524-7>.
- AKSOY, Yuksel et al. Aortic valve calcification: association with bone mineral density and cardiovascular risk factors. **Coronary Artery Disease**, v. 16, p.379-383, jan. 2005.
- ALBERTSSON-WIKLAND, K. Growth hormone secretion and growth hormone treatment in children with intrauterine growth retardation. Swedish Paediatric Study Group for Growth Hormone Treatment. **Acta Paediatrica Scandinavica Supplement**, p.35-41, 1989.
- ANDIA, Denise Carleto; CERRI, Paulo Sérgio; SPOLIDORIO, Luis Carlos. Tecido ósseo: aspectos morfológicos e histofisiológicos. **Revista de Odontologia da Unesp**, v. 35, n. 2, p.191-198, 2006.
- AMADEI, Susana Ungaro et al. A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, São José dos Campos, v. 42, n. 1, p.5-12, fev. 2006.
- AQUINO, E. M. et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. **American Journal of Epidemiology**, v. 175, n. 4, p. 315-24, 2012.
- AQUINO, E. M. L. et al. Ethical issues in longitudinal studies: the case of ELSA-Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 2, p. 19-26, 2013.
- AVILA-DÍAZ, Marcela et al. Increments in Whole Body Bone Mineral Content Associated With Weight and Length in Pre-Term and Full-Term Infants During the First 6 Months of Life. **Archives of Medical Research**, v. 32, p.288-292, 2001.
- AY, Lamise et al. Foetal and postnatal growth and bone mass at 6 months: the Generation R Study. **Clinical Endocrinology**, v. 74, n. 2, p.181-190, 6 jan. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03918.x>.

BAIRD, J. et al. Does birthweight predict bone mass in adulthood? A systematic review and meta-analysis. **Osteoporosis International**, v. 22, n. 5, p.1323-1334, 4 ago. 2010. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-010-1344-9>.

BARKER, D.J.P. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. **The Lancet**, v. 341, p.938-941, abr. 1993.

BASS, Shona et al. The differing tempo of growth in bone size, mass, and density in girls is region-specific. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 104, n. 6, p.795-804, set. 1999.

BELTRAND, Jacques. Bone Mineral Content at Birth Is Determined Both by Birth Weight and Fetal Growth Pattern. **Pediatric Research**, v. 64, n. 1, p.86-90, 2008.

BENSENOR, Isabela M et al. Rotinas de organização de exames e entrevistas no centro de investigação ELSA-Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 2, p.37-47, jun. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-8910.2013047003780>.

BEN-SHLOMO, Y.. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. **International Journal Of Epidemiology**, v. 31, n. 2, p.285-293, 1 abr. 2002. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ije/31.2.285>.

BOER, H. de et al. Consequences of childhood-onset growth hormone deficiency for adult bone mass. **Journal of Bone And Mineral Research**, v. 9, n. 8, p.1319-1326, 3 dez. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650090822>.

BONJOUR, Jean-Philippe et al. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. **Salud Pública de México**, México, v. 51, n. 1, p.5-17, 2009.

BONO, Stephanie de et al. Birth weight predicts bone size in young adulthood at cortical sites in men and trabecular sites in women from The Gambia. **Bone**, v. 46, n. 5, p.1316-1321, maio 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2010.01.381>.

BRANDÃO, Cynthia M.A.; VIEIRA, José Gilberto H. Fatores Envolvidos no Pico de Massa Óssea. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 4, n. 6, p. 401-408, 1999.

BRASIL. Portaria nº 224, de 26 de março de 2014. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose.** Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-osteoporose-2014.pdf>.

Acesso em: 04 jul. 2019.

BRASIL. Departamento de Informação e Análise Epidemiológica. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Painel de Monitoramento de Nascidos Vivos**. 2018. Disponível em: <<http://svs.aids.gov.br/dantps/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/natalidade/nascidos-vivos/>>. Acesso em: 03 out. 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. (Org.). **SINASC-Sistema de Informações de Nascidos Vivos**. 2017. Disponível em: <<http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/eventos-v/sinasc-sistema-de-informacoes-de-nascidos-vivos>>. Acesso em: 12 abr. 2019.

BREUKHOVEN, Petra e et al. Preterm birth does not affect bone mineral density in young adults. **European Journal of Endocrinology**, v. 164, n. 1, p.133-138, jan. 2011. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/eje-10-0573>.

BROWNER, Warren S. Association Between Low Bone Density and Stroke in Elderly Women: The Study of Osteoporotic Fractures. **Bone Density and Stroke**, v. 24, n.7, p. 940-946, jul. 1993.

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. **Osteoporosis International**, v. 24, n. 4, p.1347-1355, 18 jul. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-012-2077-8>.

CANEPA, Marco et al. Role of bone mineral density in the inverse relationship between body size and aortic calcification: Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. **Atherosclerosis**, v. 235, n. 1, p.169-175, jul. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.018>.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, US Department of Health and Human Services. **National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): Anthropometry Procedures Manual**. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2004.

CHIN, K-Y et al. Effects of age, sex, and ethnicity on bone health status of the elderly in Kuala Lumpur, Malaysia. **Clinical Interventions in Aging**, v.11, p.767-73, 2016.

CHO, Won Kyoung et al. Birth Weight Could Influence Bone Mineral Contents of 10- to 18-Year-Old Korean Adolescents: Results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2010. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 85, n. 2, p.125-130, 2016. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000443236>.

CLEMMONS, D.R.; UNDERWOOD, L.E. Nutritional Regulation of IGF-I and IGF Binding Proteins. **Annual Review of Nutrition**, v. 11, n. 1, p.393-412, jul. 1991. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.nu.11.070191.002141>.

COMPSTON, Juliet E. Sex Steroids and Bone. **Physiological Reviews**, v. 81, n. 1, p.419-447, jan. 2001. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.2001.81.1.419>.

COSMAN, F. et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. **Osteoporosis International**, v. 25, n. 10, p.2359-2381, 15 ago. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>.

COSTA, Maria Fernanda F Lima e et al. The Bambuí health and ageing study (BHAS): methodological approach and preliminary results of a population-based cohort study of the elderly in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, n. 2, p.126-135, abr. 2000. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-89102000000200005>.

COOPER, Cyrus et al. Growth in infancy and bone mass in later life. **Journal of Bone And Mineral Research**, v. 56, p.17-21, 1997.

COOPER, Cyrus et al. Review: developmental origins of osteoporotic fracture. **Osteoporosis International**, v. 17, n. 3, p.337-347, 6 dez. 2005. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-005-2039-5>.

CUMMINGS, Steven R. et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. **The Lancet**, v. 341, p.72-75, 09 jan. 1993.

DALZIEL, S.R., et al. Peak Bone Mass After Exposure to Antenatal Betamethasone and Prematurity: Follow-up of a Randomized Controlled Trial. **Journal of Bone and Mineral Research**, v.21, n.8, p.1175-86, 2006.

DENNISON, E. M. et al. Birth Weight and Weight at 1 Year Are Independent Determinants of Bone Mass in the Seventh Decade: The Hertfordshire Cohort Study. **Pediatric Research**, v. 57, n. 4, p.582-586, abr. 2005. Springer Nature.

<http://dx.doi.org/10.1203/01.pdr.0000155754.67821.ca>.

DENNISON, E.M. et al. Profiles of Endogenous Circulating Cortisol and Bone Mineral Density in Healthy Elderly Men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 84, n. 9, p.3058-3063, 1999.

DÖTSCH, Jörg. Low birth weight, bone metabolism and fracture risk. **Dermato-endocrinology**, v. 3, n. 4, p.240-242, out. 2011. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.4161/derm.3.4.14636>.

DUAN, Yunbo et al. Sexual Dimorphism in Vertebral Fragility Is More the Result of Gender Differences in Age-Related Bone Gain Than Bone Loss. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 16, n. 12, p.2267-2275, 1 dez. 2001. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.12.2267>.

DUAN, Yunbo; PARFITT, A. Michael; SEEMAN, Ego. Vertebral Bone Mass, Size, and Volumetric Density in Women with Spinal Fractures. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 14, n. 10, p. 1796-1802, 1999.

FERRAZ, T.R., NEVES, E.T. Fatores de risco para baixo peso ao nascer em maternidades públicas: um estudo transversal. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, Porto Alegre, v.32, n.1, p. 86-92, 2011.

GAN, W. et al. Bone mineral density and risk of type 2 diabetes and coronary heart disease: A Mendelian randomization study. **Wellcome Open Research**, v. 2, p.1-16, 22 ago. 2017. F1000 Research, Ltd.. <http://dx.doi.org/10.12688/wellcomeopenres.12288.1>.

FALL, Caroline et al. Programming of Growth Hormone Secretion and Bone Mineral Density in Elderly Men: A Hypothesis1. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 83, n. 1, p.135-139, jan. 1998. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.83.1.4487>.

FROST, Morten et al. Birth Weight and Adult Bone Metabolism Are Unrelated: Results From Birth Weight-Discordant Monozygotic Twins. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 28, n. 12, p.2561-2569, 19 nov. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1995>.

GALE, Catharine R. et al. Intrauterine Programming of Adult Body Composition. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 1, p.267-272, 2001.

GLASTRE, Catherine R. et al. Measurement of Bone Mineral Content of the Lumbar Spine by Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Normal Children: Correlations with Growth Parameters. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 70, n. 5, p.1330-1333, maio 1990. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-70-5-1330>.

GLUCKMAN, P.D. Fetal Growth: an Endocrine Perspective. **Acta Paediatrica**, v. 78, n. 349, p.21-25, jan. 1989. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1989.tb17162.x>.

GODANG, Kristin et al. Umbilical cord levels of sclerostin, placental weight, and birth weight are predictors of total bone mineral content in neonates. **European Journal of Endocrinology**, v. 168, n. 3, p.371-378, mar. 2013. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/eje-12-0531>.

GODFREY, Keith M.. Maternal regulation of fetal development and health in adult life. **European Journal of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology**, v. 78, n. 2, p.141-150, jun. 1998. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0301-2115\(98\)00060-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0301-2115(98)00060-8).

GOLDENBERG, Robert; CLIVER, Suzanne. Small for Gestational Age and Intrauterine Growth Restriction: Definitions and Standards. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 40, n. 4, p.704-714, dez. 1997.

GOULDING A., et al. Overweight and obese children have low bone mass and area for their weight. **International Journal of Obesity**, v. 24, n. 5, p.627-632, maio 2000. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0801207>.

HAGE, Rawad El et al. Birth weight is an independent determinant of whole body bone mineral content and bone mineral density in a group of Lebanese adolescent girls. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 28, n. 3, p.360-363, 5 mar. 2010. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00774-010-0165-4>.

HAK, A. Elisabeth et al. Progression of Aortic Calcification Is Associated With Metacarpal Bone Loss During Menopause: A Population-Based Longitudinal Study. **Arteriosclerosis, thrombosis and Vascular Biology**, v. 20, p.1926-1931, 2000.

HAJSADEGHI, Shokoofeh et al. Bone mineral density and coronary atherosclerosis. **Journal of The Saudi Heart Association**, v. 23, n. 3, p.143-146, jul. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsha.2011.03.001>.

HAMED, H.M. et al. Influence of birth weight on adult bone mineral density. **Osteoporosis**



**International**, v.3, n.1, p. 1-2, 1993.

HASSELSTRØM, H. et al. Sex Differences in Bone Size and Bone Mineral Density Exist before Puberty. The Copenhagen School Child Intervention Study (CoSCIS). **Calcified Tissue International**, v. 79, n. 1, p.7-14, jul. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-006-0012-8>.

HENRIKSEN, T. Foetal nutrition, foetal growth restriction and health later in life. **Acta Paediatrica**, v. 429, p.4-8, 1999.

HMAMOUCHE, Ihsane et al. Low bone mineral density is related to atherosclerosis in postmenopausal Moroccan women. **BMC Public Health**, v. 9, n. 1, p.1-8, 14 out. 2009. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-9-388>.

HYDER, J. A. et al. Association of Coronary Artery and Aortic Calcium With Lumbar Bone Density: The MESA Abdominal Aortic Calcium Study. **American Journal of Epidemiology**, v. 169, n. 2, p.186-194, 25 nov. 2008. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwn303>.

IPAQ RESEARCH COMMITTEE et al. **Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)–short and long forms**. 2005.

JAVAID, M Kassim et al. Self-reported weight at birth predicts measures of femoral size but not volumetric BMD in elderly men: MrOS. **Journal of Bone And Mineral Research**, v. 26, n. 8, p.1802-1807, 20 jul. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.411>.

KAUFMAN, J M et al. Bone mineral status in growth hormone-deficient males with isolated and multiple pituitary deficiencies of childhood onset. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 74, n. 1, p.118-123, jan. 1992. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.74.1.1727808>.

KIEL, D. P. et al. Bone Loss and the Progression of Abdominal Aortic Calcification Over a 25 Year Period: The Framingham Heart Study. **Calcified Tissue International**, v. 68, n. 5, p.271-276, abr. 2001.

KRAMER, M. S.. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. **Bulletin Of The World Health Organization**, v. 65, n. 5, p.663-737, 1987.

LAITINEN, J., 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**, v.16, n.11, p.1417-24, 2005.

LANGFORD, K. et al. The pathophysiology of the insulin-like growth factor axis in fetal growth failure: a basis for programming by undernutrition?. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 24, n. 12, p.851-856, dez. 1994. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.1994.tb02030.x>.

LAWLOR, D. A.; EBRAHIM, S.; SMITH, G. D.. Is There a Sex Difference in the Association between Birth Weight and Systolic Blood Pressure in Later Life? Findings from a Meta-Regression Analysis. **American Journal of Epidemiology**, v. 156, n. 12, p.1100-1104, 15 dez. 2002. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwf>.

LEUNISSEN, R. W. J. et al. Influence of birth size and body composition on bone mineral density in early adulthood: the PROGRAM study. **Clinical Endocrinology**, v. 69, n. 3, p.386-392, set. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03226.x>.

LEWIN, S. et al. Densidade mineral óssea vertebral e femoral de 724 mulheres brancas brasileiras: influência da idade e do peso corporal. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, n. 2, p.127-136, jun. 1997. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42301997000200009>.

LEWIECKI, E. Michael; LASTER, Andrew J.. Clinical Applications of Vertebral Fracture Assessment by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 11, p.4215-4222, 1 nov. 2006. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1178>.

LIANG, Dong-Ke et al. Associations Between Bone Mineral Density and Subclinical Atherosclerosis: A Cross-Sectional Study of a Chinese Population. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 99, n. 2, p.469-477, fev. 2014. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2572>.

LIMA-COSTA, Maria Fernanda; BARRETO, Sandhi Maria. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 12, n. 4, p.189-201, dez. 2003. Instituto Evandro Chagas. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742003000400003>.

LIRA, Jefferson Abraão Caetano; CUNHA, Karla Joelma Bezerra; RIBEIRO, José Francisco. LOW WEIGHT AT BIRTH WITH A FOCUS ON MATERNAL DETERMINANTS. **Journal of Nursing**, Recife, v. 11, n. 10, p.3732-3740, out. 2017.

LOCATELLI, Vittorio; BIANCHI, Vittorio E.. Effect of GH/IGF-1 on Bone Metabolism and Osteoporosis. **International Journal of Endocrinology**, v. 2014, p.1-25, 2014. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/235060>.

LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F.; MARTOREL, R. **Anthropometric standardization reference manual**. Champaign: Human Kinetics Books, 1988.

LOURES, Marco Antônio R. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da osteoporose em homens. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, p.497-514, 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2017.06.002>.

MARTÍNEZ-MESA, J. et al. Life-course evidence of birth weight effects on bone mass: systematic review and meta-analysis. **Osteoporosis International**, v. 24, n. 1, p.7-18, 29 ago. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-012-2114-7>.

MARTINS, Catarina Vieira. **Pico de massa óssea: insuficiência da alimentação e da atividade física**. 2002. Universidade do Porto. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/54458>>.

McGUIGAN F.E.A., et al. Genetic and Environmental Determinants of Peak Bone Mass in Young Men and Women. **Journal of Bone And Mineral Research**, v.17, n.7, p.1273-79, 2002.

MELO, Adriana Suely de Oliveira et al. Maternal nutritional status, gestational weight gain and birth weight. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 10, n. 2, p.249-257, 2007.

MICKLESFIELD, Lisa et al. Maternal and early life influences on calcaneal ultrasound parameters and metacarpal morphometry in 7- to 9-year-old children. **Journal of Bone And Mineral Metabolism**, v. 24, n. 3, p.235-242, 24 abr. 2006. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00774-005-0677-5>.

MONDUL, Alison M. et al. Age at Natural Menopause and Cause-specific Mortality. **American Journal of Epidemiology**, v. 162, n. 11, p.1089-1097, 12 out. 2005. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwi324>.

MONJARDINO, Teresa et al. Weight Trajectories from Birth and Bone Mineralization at 7 Years of Age. **The Journal of Pediatrics**, v. 191, p.117-124, dez. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.033>.

MONTEIRO, Carlos Augusto; BENICIO, Maria Helena D'Aquino; ORTIZ, Luiz Patrício. Secular trends in birth weight in S. Paulo city, Brazil (1976-1998). **Revista de Saúde Pública**, v. 34, n. 6, p.26-40, 2000.

MOREIRA, Mônica Évelim Figueiredo Horta et al. Socioeconomic and gestational determinants of birth weight of term infants. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 50, n. 2, p.83-90, 4 abr. 2017. Universidade de São Paulo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBiUSP. <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v50i2p83-90>.

MOREIRA NETO, Artur da Rocha; CÓRDOBA, José Carlos Martins; PERAÇOLI, José Carlos. Intrauterine growth restriction etiology (IUGR). **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 22, n. 1, p.21-30, 2011.

MUSSOLINO, M. E.; MADANS, J. H.; GILLUM, R.F.. Bone Mineral Density and Stroke. **Stroke**, v. 34, n. 5, p.1-3, 27 mar. 2003. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/01.str.0000065826.23815.a5>.

MUSSOLINO, Michael E.; ARMENIAN, Haroutune K. Low Bone Mineral Density, Coronary Heart Disease, and Stroke Mortality in Men and Women: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Annals of Epidemiology**, v. 17, n. 11, p.841-846, nov. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.06.005>.

NASCIMENTO, Luiz Fernando C. et al. Hierarchical approach to determining risk factors for pneumonia in children. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30, n. 5, p.445-451, set./out. 2004.

OHLSSON, Claes et al. Growth Hormone and Bone. **Endocrine Reviews**, v. 19, n. 1, p.55-79, 1 fev. 1998. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/edrv.19.1.0324>.

OLIVER, M H et al. Glucose but Not a Mixed Amino Acid Infusion Regulates Plasma Insulin-Like Growth Factor-I Concentrations in Fetal Sheep. **Pediatric Research**, v. 34, n. 1, p.62-65, jul. 1993. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199307000-00015>.

PEARCE, M.S. Lifecourse study of bone health at age 49-51 years: the Newcastle thousand /families cohort study. **J Epidemiol Community Health**, v.59, n.6, p. 475-80, 2005.

PELLANDA, Lucia C. et al. Low birth weight and markers of inflammation and endothelial activation in adulthood: The ARIC study. **International Journal Of Cardiology**, v. 134, n. 3, p.371-377, maio 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.02.024>.

PERLMAN, Sharon E. et al. Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. **American Journal of Infection Control**, v. 35, n. 3, p.177-182, abr. 2007.

PINHEIRO, Cláudio Joaquim Borba; CARVALHO, Mauro César Gurgel de Alencar; DANTAS, Estélio Henrique Martin. Osteopenia: a silent warning to women of the XXI Century. **Revista de Educação Física**, v. 140, p.43-51, 2008.

PORTUGAL, Luís Ivo Costa Gomes. Osteopenia e Osteoporose: factores modificáveis e não modificáveis. 2012. 86 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2012.

PRENTICE, Ann; PARSONS, Tessa J; COLE, Tim J. Uncritical use of bone mineral density in absorptiometry may lead to size-related artifacts in the identification of bone mineral determinants. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 60, p.837-842, 1994.

RADOMINSKI, Sebastião Cezar et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, p.452-466, 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2017.06.001>.

RECKE, Peter von Der; HANSEN, Marc Allan; HASSAGER, Christian. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. **The American Journal of Medicine**, v. 106, n. 3, p.273-278, mar. 1999. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00028-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00028-5).

ROCHA, Paulo Ricardo Higassiaraguti. **Influência da prematuridade e restrição do crescimento intrauterino na habilidade motora na infância**. 2018. 88 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

RODRIGUES, C.E.C. **Musculação Feminina**. Rio de Janeiro: Sprint, 1992.

RODRIGUES, Iara Guimarães; BARROS, Marilisa Berti de Azevedo. Osteoporose autorreferida em população idosa: pesquisa de base populacional no município de Campinas, São Paulo. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 19, n. 2, p.294-306, jun. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201600020007>.

SAYER, Avan Aihie; COOPER, Cyrus. Fetal programming of body composition and musculoskeletal development. **Early Human Development**, v. 81, n. 9, p.735-744, set. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2005.07.003>.

SCHLÜSSEL, Michael Maia et al. Birth weight and bone mass in young adults from Brazil. **Bone**, v. 46, n. 4, p.957-963, abr. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2010.01.365>.

SCHLÜSSEL, M. M.; VAZ, J. dos Santos; KAC, G.. Birth weight and adult bone mass: a systematic literature review. **Osteoporosis International**, v. 21, n. 12, p.1981-1991, 24 abr. 2010. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-010-1236-z>.

SCRIMSHAW, Nevin S. The relation between fetal malnutrition and chronic disease in later life: Good nutrition and lifestyle matter from womb to tomb. Editorials. **British Medical Journal**, v. 315, p.825-830, 4 out. 1997.

SEEMAN, Ego. Pathogenesis of bone fragility in women and men. **The Lancet**, v. 359, p.1841-1850, 25 maio 2002.

SEEMAN, Ego. Periosteal Bone Formation — A Neglected Determinant of Bone Strength. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 4, p.320-323, 24 jul. 2003. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmp038101>.

SEEMAN, Ego. The Growth and Age-Related Origins of Bone Fragility in Men. **Calcified Tissue International**, v. 75, n. 2, p.100-109, 10 jun. 2004. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-004-0289-4>.

SEGHETO, K.J., et al. Factors associated with bone mineral content in adults: a population-based study. **Revista Einstein (São Paulo)**, v.18, n.1, p.1-7, 2019.

SEO, Seok Kyo et al. Decreased bone mineral density is associated with coronary atherosclerosis in healthy postmenopausal women. **Obstetrics & Gynecology Science**, v. 58, n. 2, p.144-149, 2015. Korean Society of Obstetrics and Gynecology (KAMJE). <http://dx.doi.org/10.5468/ogs.2015.58.2.144>.

SHANBHOGUE, V.V., et al. Age- and Sex-Related Changes in Bone Microarchitecture and Estimated Strength: A Three-Year Prospective Study Using HRpQCT. **Journal of Bone And Mineral Research**, v.31, n.8, p.1541-49, 2016.

SILVA, Ana Carolina Veiga et al. Fatores associados à osteopenia e osteoporose em mulheres submetidas à densitometria óssea. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 3, p.223-228, maio 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.08.012>.

SILVA, Ivelissa da et al. Association between alcohol abuse during pregnancy and birth weight. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 5, p.864-869, 2011.

SILVESTRIN, Sonia et al. Maternal education level and low birth weight: a meta-analysis. **Jornal de Pediatria**, v. 89, n. 4, p.339-345, jul. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2013.01.003>.

STEER, Colin D; TOBIAS, Jonathan H. Insights into the programming of bone development from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 94, n. 6, p.1861-1864, 27 abr. 2011. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.110.001495>.

STRAUS, Daniel S. et al. Expression of the Genes for Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I), IGF-II, and IGF-Binding Proteins-1 and -2 in Fetal Rat under Conditions of Intrauterine Growth Retardation Caused by Maternal Fasting. **Endocrinology**, v. 128, n. 1, p.518-525, jan. 1991. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/endo-128-1-518>.

STRAUS, Daniel S. Nutritional regulation of hormones and growth factors that control mammalian growth. **The FASEB Journal**, v. 8, n. 1, p.6-12, jan. 1994. FASEB. <http://dx.doi.org/10.1096/fasebj.8.1.8299891>.

Te VELDE, Saskia J. et al. Birth weight and musculoskeletal health in 36-year-old men and women: Results from the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. **Osteoporosis International**, v. 15, n. 5, p.382-388, 18 dez. 2003. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-003-1554-5>.

THISSEN, Jean-paul et al. Failure of Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I) Infusion to Promote Growth in Protein-Restricted Rats Despite Normalization of Serum IGF-I Concentrations. **Endocrinology**, v. 128, n. 2, p.885-890, fev. 1991. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/endo-128-2-885>.

TOURINHO, Amanda Braga; REIS, Lílian Barros de Sousa Moreira. Peso ao Nascer: Uma Abordagem Nutricional. **Comunicação em Ciências da Saúde**, Kk, v. 23, n. 1, p.19-30, jan. 2012.

TROTTER, Mildred; HIXON, Barbara B.. Sequential Changes in Weight, Density, and Percentage Ash Weight of Human Skeletons from an Early Fetal Period through Old Age. **The Anatomical Record**, v. 179, p.1-18, 1974.

TSAI, K. S. et al. Sexual Differences in Bone Markers and Bone Mineral Density of Normal Chinese. **Calcified Tissue International**, Taiwan, v. 59, n. 1, p.454-460, 1996.

UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND e WORLD HEALTH ORGANIZATION. (Org.). **Low Birthweight: Country, regional and global estimates**. UNICEF, New York, 2004. p. 27. Disponível em: <index\_24840.html>. Acesso em: 12 abr. 2019.

UYAMA, O. et al. Bone Changes and Carotid Atherosclerosis in Postmenopausal Women. **Stroke**, v. 28, n. 9, p.1730-1732, 1 set. 1997. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/01.str.28.9.1730>.

VANDERSCHUEREN, Dirk et al. Androgens and Bone. **Endocrine Reviews**, v. 25, n. 3, p.389-425, jun. 2004. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/er.2003-0003>.

VIEIRA, José Gilberto H. et al. Considerações Sobre os Marcadores Bioquímicos do Metabolismo Ósseo e sua Utilidade Prática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 43, n. 6, p.415-422, out. 1999.

VOGT, Molly T. et al. Bone Mineral Density and Aortic Calcification: The Study of Osteoporotic Fractures. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 45, p.140-145, 1997.

WEINECK, J. **Biologia do esporte**. São Paulo: Editora Manole, 1991.

WIDDOWSON, Elsie May; MCCANCE, Robert Alexander. Some effects of accelerating growth - I. General somatic development. **Proceedings of The Royal Society of London. Series B. Biological Sciences**, v. 152, n. 947, p.188-206, 17 maio 1960. The Royal Society.



<http://dx.doi.org/10.1098/rspb.1960.0032>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **CID-10 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems**. 10a rev. v. 2. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Department of Mental Health and Substance Dependence Noncommunicable Diseases and Mental Health Cluster. **International guide for monitoring alcohol consumption and related harm**. Geneva, Switzerland, p. 1-193, 2000.

\_\_\_\_\_. **Promoting Optimal Fetal Development: Report of a Technical Consultation**. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2003.

XU, Rui *et al.* Association of Severity of Coronary Lesions with Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, p.211-216, 2018. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20180035>.

YARBROUGH, D.E.; BARRETT-CONNOR, E.; MORTON D.J. Birth weight as a predictor of adult bone mass in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study. **Osteoporosis International**, v. 11, n. 7, p.626-630, 2000.

ZADIK, Z.. Maternal nutrition, fetal weight, body composition and disease in later life. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 26, p.941-945, 2003.

ZHANG, Linjie *et al.* Maternal smoking during pregnancy and anthropometric measurements of newborns: a population-based study in southern of Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 9, p.1768-1776, set. 2011.

## 10 ANEXO

## ANEXO 1 - Aprovação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)

Fls. nº 109  
 Rubrica f



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
 Conselho Nacional de Saúde  
 Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

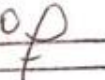
CARTA Nº 976 CONEP/CNS/MS

Brasília, 04 de agosto de 2006.

Senhora Coordenadora,

Tendo a CONEP recebido desse CEP o projeto de pesquisa "*Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA*" Registro CEP-HU/USP 659/06 - CAAE 0016.1.198.000-06, Registro Sipar MS: nº 25000.083729/2006-38, Registro CONEP nº 13065, verifica-se que:

Trata-se de protocolo a ser desenvolvido por consórcio vencedor da Chamada Pública DECIT/MS/FINEP/CNPq que foi constituído por sete instituições de ensino superior e pesquisa de seis estados, das regiões Nordeste (Universidade Federal da Bahia), Sudeste (FIOCRUZ/RJ, USP, UERJ, UFMG e UFES) e Sul (UFRS). Será um estudo de coorte de 15 mil funcionários de instituições públicas com idade igual ou superior a 35 anos. A coorte será acompanhada anualmente para verificação do estado geral e, a cada três anos, será chamada para avaliações mais detalhadas que incluem exames clínicos. Os sujeitos de pesquisa serão entrevistados por pessoas treinadas e certificadas e os exames serão realizados por profissionais de saúde. O estudo tem como objetivos principais: estimar a incidência do diabetes e das doenças cardiovasculares e estudar sua história natural; investigar associações entre fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e complicações decorrentes, buscando compor modelo causal que contemple suas inter-relações; descrever a evolução temporal desses fatores e os determinantes dessa evolução; identificar modificadores de efeito das associações observadas; identificar diferenciais nos padrões de risco entre os centros participantes que possam expressar variações regionais relacionadas a essas doenças no país. Dentre os objetivos secundários consta "*estocar material biológico, para estudos futuros com diversos tipos de marcadores relacionados à inflamação, coagulação, disfunção endotelial, resistência à insulina, obesidade central, estresse e fatores de risco tradicionais, bem como prover a extração de DNA para exames genéticos futuros*". De acordo com informação da pág. 11 do protocolo, item "coleta de sangue", as amostras de sangue serão estocadas para

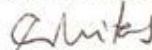
Fls. n° 110 P  
 Rubrica 

Cont. Carta CONEP nº 976/2006

exames adicionais e formação de banco de DNA. Haverá um laboratório central que fará as "determinações básicas do estudo em amostras encaminhadas pelos centros de investigação", as "determinações simples" serão feitas nos próprios laboratórios. O banco de material biológico está em fase de planejamento com local e coordenador a serem definidos.

Diante do exposto, embora nos objetivos do estudo verifica-se que haverá também pesquisa genética, pelas informações do protocolo tal pesquisa não será realizada no momento, não estando descrito ainda (nem no protocolo, nem no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE) os procedimentos para tal. Portanto, nesse primeiro momento do estudo não se trata de projeto da área temática especial "genética humana" (Grupo I), conforme registrado na folha de rosto, mas sim, do grupo III. Nesse caso, a aprovação ética é delegada ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, devendo ser seguido o procedimento para projetos do grupo III, conforme o fluxograma disponível no site: <http://conselho.saude.gov.br> e no Manual Operacional para CEP. Não cabe, portanto, a referência a CONEP no 3º parágrafo da pág. 1 e no 6º parágrafo da pág.2 do TCLE. Evidenciamos, entretanto, que o armazenamento e utilização de materiais biológicos humanos no âmbito de projetos de pesquisa está regulamentado pela Resolução CNS 347/2005 e que o projeto em questão deve incluir as determinações dessa resolução. Quando for elaborado o protocolo para os estudos genéticos, deverá também ser cumprida a Resolução CNS 340/04 incluindo obtenção de TCLE específico. Em se tratando de pesquisa com funcionários de instituições públicas, cabe ressaltar o disposto no item IV.3 "b" da Res. 196/96.

Atenciosamente,



**CORINA BONTEMPO DUCA DE FREITAS**  
 Secretária Executiva da  
 COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

À Sua Senhoria  
 Sr(a) Maria Teresa Zulini da Costa  
 Coordenadora Comitê de Ética em Pesquisas  
 Hospital Universitário da Universidade de São Paulo - HU/USP  
 Av. Profº Lineu Prestes, 2565  
 Cidade Universitária São Paulo  
 Cep:05.508-900

C/ cópia para os CEPs: UFBA, FIOCRUZ/RJ, UERJ, UFMG, UFES e UFRS