



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

**Densidade óssea e conteúdo mineral aos 18 anos. Coorte de nascimento de
Pelotas, 1993.**



TESE DE DOUTORADO

Jeovany Martínez Mesa

Orientadora: Ana Maria Baptista Menezes
Co-orientador: David Alejandro González Chica

PELOTAS, RS
1º de Agosto de 2012

M385d Martínez Mesa, Jeovany

Densidade óssea e conteúdo mineral aos 18 anos : coorte de nascimentos de Pelotas, 1993 / Jeovany Martínez Mesa ; orientadora Ana Maria Baptista Menezes. – Pelotas : Universidade Federal de Pelotas, 2012.

157 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pelotas ; Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, 2012.

1. Epidemiologia 2. Densidade óssea I. Título.

CDD 614.4

Universidade Federal de Pelotas
Faculdade de Medicina
Departamento de Medicina Social
Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia

**Densidade óssea e conteúdo mineral aos 18 anos. Coorte de nascimento de
Pelotas, 1993.**

Jeovany Martínez Mesa

Orientadora: Ana Maria Baptista Menezes
Co-orientador: David Alejandro González Chica

A apresentação desta tese é um requisito do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas (PPGE/UFPel) para obtenção do título de doutor em Epidemiologia.

Pelotas, RS, 1º de agosto de 2012.

Densidade óssea e conteúdo mineral aos 18 anos. Coorte de nascimento de Pelotas, 1993.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Ana Maria Baptista Menezes

Presidente da banca – UFPel, RS

Prof^a. Dr^a. Iná da Silva Santos

Membro da banca – UFPEL, RS

Prof^a. Dr^a. Denise Petrucci. Gigante

Membro da banca – UFPEL, RS

Prof. Dr. Fúlvio Borges Nedel

Membro da banca – UFSC, SC

Pelotas, 1º de agosto de 2012.

*Disfruté tanto, tanto, cada parte
y gocé tanto, tanto, cada todo
que me duele algo menos cuando partes
porque aquí te me quedas de algún modo*

*Si uno fuese a llorar cuanto termina
no alcanzarían las lágrimas a tanto,
nuestras horas de amor, casi divinas
es mejor despedirlas con un canto*

Réquiem.

Silvio Rodríguez – cantautor cubano.

Agradecimentos

Aos meus avos, meus pais e meu irmão, que sempre foram o motor da minha vida;

A minha esposa Yu, pelo sacrifício de todos esses anos. Eu te amo;

Aos meus amigos “da ilha”, que sempre fizeram suportável o dia-a-dia por lá. Saudades de vocês;

Aos amigos que conheci no Brasil:

- o David, a Sabrina, o Duquia, o João, e o Fúlvio por serem minha família brasileira;
- a Margarete, por toda a ajuda desde o primeiro dia;
- a María Clara, a Bia e o Eduardo por tantos momentos de estresse e outros muito bons;
- a Ludmila, Bruna, Silvana, Inácio, Virgílio, Alexandre e Fernando pela parceria e a amizade, que consolidou durante o campo da coorte de 93;
- aos coordenadores e ao resto da equipe da coorte de 93, assim como aos professores, colegas e funcionários do CPE;
- aos amigos de outros países que têm sido parte da legião estrangeira durante o meu doutorado: a Natalia, a Romina, o Fabio, o Christian, a Érika, a Helen, a Kátia, a Giovanna, o Carlos e novamente a María Clara. Também o Giovanny, a Renata, a Ju Carús, a Andreia, a Ana Luisa, o Daniel, o Pepe e o Marcelo que são parte do grupo, mesmo sendo brasileiros.

Agradeço especialmente à minha orientadora e amiga Aninha, assim como ao amigo Flávio Menezes. Sem o apoio de vocês teria sido tudo muito mais difícil. Sei que vocês sabem disso.

Obrigado a todos

Sumário

APRESENTAÇÃO	11
PROJETO DE PESQUISA	12
I. <i>Resumo.</i>	14
II. <i>Títulos dos três artigos da tese.</i>	15
III. <i>Definição de termos e abreviaturas:</i>	16
1. INTRODUÇÃO.....	17
1.1. <i>Estratégia da revisão da literatura.</i>	17
1.2. <i>Tabela com principais artigos.</i>	18
1.3. <i>DMO e CMO aos 18 anos.</i>	22
1.4. <i>Epidemiologia do desenvolvimento do esqueleto (DMO e/ou CMO) durante o ciclo vital.</i>	25
1.4.1. <i>Evidências do efeito de exposições durante a vida intra-uterina e do nascimento sobre a DMO e/ou CMO na infância e na adolescência.</i>	26
1.4.2. <i>Peso ao nascer e o CMO e/ou a DMO na infância e na adolescência.</i>	27
1.4.3. <i>Evidências do efeito de exposições durante o primeiro ano de vida sobre a DMO e o CMO na infância e na adolescência.</i>	27
1.4.4. <i>Evidências do efeito de exposições na infância sobre a DMO e o CMO na própria infância e/ou na adolescência.</i>	28
1.4.5. <i>Crescimento e DMO e/ou CMO na infância e na adolescência.</i>	29
1.4.6. <i>Diferenças segundo o sexo na aquisição de DMO e o CMO. O pico de massa óssea.</i>	30
1.4.7. <i>Efeito das características socioeconômicas em etapas precoces sobre a DMO e o CMO.</i>	32
1.4.8. <i>Efeito de exposições durante o ciclo vital sobre a saúde óssea na vida adulta.</i>	32
1.5. <i>Breve abordagem dos métodos para medir a DMO e o CMO. Uso do DXA.</i>	34
2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	35
3. MODELO TEÓRICO.....	37
4. OBJETIVOS.....	38
4.1. <i>Objetivo geral.</i>	38
4.2. <i>Objetivos específicos.</i>	38
5. HIPÓTESES.....	38
6. METODOLOGIA.....	39
6.1. <i>Delineamento.</i>	39
6.2. <i>População em estudo.</i>	39
6.3. <i>Crítérios de inclusão do estudo.</i>	39
6.4. <i>Crítérios de exclusão do estudo.</i>	39
6.5. <i>Aspetos metodológicos da coorte de nascimento Pelotas 1993.</i>	40
6.6. <i>Variáveis a serem utilizadas. Exposições: Operacionalização.</i>	41
6.7. <i>Desfecho: Operacionalização.</i>	46
6.8. <i>Tamanho da amostra e poder.</i>	46
7. COLETA DE DADOS.....	50
8. INSTRUMENTOS UTILIZADOS PREVIAMENTE.....	50

9. LOGÍSTICA DO TRABALHO DE CAMPO PARA A COLETA DO DESFECHO NO PRÓXIMO ACOMPANHAMENTO.....	50
10. QUESTÕES ÉTICAS.....	50
11. PROCESSAMENTO DE DADOS.....	51
12. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	51
12.1. <i>Modelo de análise.....</i>	<i>52</i>
13. CRONOGRAMA.....	54
14. DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS.....	54
15. FINANCIAMENTO.....	54
16. BIBLIOGRAFIA.....	55
 RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO.....	 61
1. BREVE RESENHA DA COORTE DE NASCIMENTOS DE PELOTAS 1993. ACOMPANHAMENTOS 1993 – 2008.....	62
1.1 <i>Acompanhamento dos 18 anos (2011-12).....</i>	<i>63</i>
1.2 <i>Atividades na preparação do trabalho de campo.....</i>	<i>63</i>
1.3 <i>Reuniões e organização do acompanhamento dos 18 anos da coorte de 1993.....</i>	<i>64</i>
1.4 <i>Testagem dos instrumentos. Estudos pré-piloto.....</i>	<i>65</i>
1.5 <i>Confecção das roupas para os exames de composição corporal.....</i>	<i>65</i>
2. RECRUTAMENTO E SELEÇÃO DE PESSOAL.....	65
3. TREINAMENTOS.....	66
4. ESTUDO PILOTO.....	67
5. INICIO DO TRABALHO DE CAMPO.....	67
6. LOGÍSTICA NA CLÍNICA DO CPE.....	67
7. FLUXO DOS EXAMES.....	69
8. FLUXO NAS ENTREVISTAS.....	70
9. AJUDA DE CUSTO.....	70
10. TEMPO DE DURAÇÃO DA VISITA POR PARTICIPANTE.....	71
11. QUESTIONÁRIO GERAL.....	71
12. TESTES PSICOLÓGICOS.....	71
13. QUESTIONÁRIOS CONFIDENCIAIS.....	71
14. MANUAL DE INSTRUÇÕES.....	72
15. ESTRATÉGIAS DE BUSCA DE ADOLESCENTES DURANTE O TRABALHO DE CAMPO.....	72
16. DIVULGAÇÃO NA IMPRENSA LOCAL E EM REDES SOCIAIS.....	72
17. VISITAS DOMICILIARES/UNIDADE MÓVEL (VAN).....	72

18.	CONDUTA COM AS GESTANTES E “POSSÍVEIS GRÁVIDAS”	73
19.	CONTROLE DE QUALIDADE DAS ENTREVISTAS/EXAMES.	73
20.	DESCARTE DE MATERIAL BIOLÓGICO.	74
21.	BANCO DE DADOS.	74
22.	REVERSÃO DE RECUSAS.	74
23.	PARTICIPANTES MORADORES EM OUTRAS CIDADES.	75
24.	ENTREVISTAS POR TELEFONE.	75
25.	EQUIPE.	75
26.	REUNIÕES DE TRABALHO.	76
27.	ASPECTOS FINANCEIROS.	76
28.	QUESTÕES ÉTICAS DURANTE O TRABALHO DE CAMPO.	76
29.	ALGUNS RESULTADOS DO TRABALHO DE CAMPO.	77
30.	SUGESTÕES PARA O PRÓXIMO ACOMPANHAMENTO.	78
MODIFICAÇÕES EM RELAÇÃO AO PROJETO ORIGINAL.		81
ARTIGOS		82
ARTIGO 1 (REVISÃO)		83
ARTIGO 2		108
ARTIGO 3		122
MATÉRIA PARA A IMPRENSA		140
ANEXOS		142
<i>Anexo 1.</i>		143
<i>Anexo 2.</i>		147
<i>Anexo 3.</i>		148

Apresentação

Apresentação

Esta tese está inserida como parte do projeto da coorte de nascimento de 1993, de Pelotas, RS, e é requisito para conclusão do curso de doutorado em Epidemiologia de Jeovany Martínez Mesa, orientado pela Dr^a. Ana Maria Baptista Menezes, professora titular do Departamento de Clínica Médica e do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia (PPGE), da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL). O candidato foi financiado pela *Wellcome Trust Foundation* em parceria com o PPGE em um programa para a formação de pesquisadores estrangeiros.

O trabalho de campo e a coleta de dados, exigência do PPGE, foram realizados durante o acompanhamento dos 18 anos da coorte de nascimento de 1993, Pelotas.

O volume é composto de quatro partes:

1. Projeto de pesquisa;
2. Relatório de trabalho de campo;
3. Artigos;
4. Matéria para a imprensa.

Projeto de Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS (UFPEL)

FACULDADE DE MEDICINA

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO

DOUTORADO EM EPIDEMIOLOGIA

TÍTULO:

Densidade óssea e conteúdo mineral ósseo aos 18 anos. Coorte de nascimento, Pelotas, 1993.

Projeto de Pesquisa

Doutorando: Jeovany Martínez Mesa

Orientadora: Professora Ana M. Baptista Menezes

Co-orientador: Dr. David A. González Chica

Pelotas/RS – 2010

I. Resumo.

O conteúdo mineral ósseo, assim como a densidade óssea de um indivíduo refletem eventos ocorridos em etapas anteriores da vida, embora não exista um consenso de como este processo acontece. Devido à transição epidemiológica, as doenças cuja ocorrência é maior em idades mais avançadas têm acarretado maiores gastos em saúde, tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento. Dentre estas, as fraturas osteoporóticas são responsáveis por uma parte importante da carga de doenças não-transmissíveis. Os efeitos de variáveis da gestação e da infância precoce na vida adulta têm sido pouco abordados em estudos longitudinais de base populacional. Esta pesquisa pretende avaliar a associação entre variáveis da vida intra-uterina (como o fumo na gestação), variáveis do nascimento (como o peso ao nascer e a idade gestacional) e variáveis da infância e adolescência (como o estado nutricional e os padrões de crescimento), sobre a densidade e o conteúdo mineral ósseo aos 18 anos de idade. A constituição óssea será avaliada por meio do DXA. O estudo terá delineamento longitudinal e a população-alvo será constituída pelos participantes da coorte de nascimentos de Pelotas 1993, aos 18 anos. O estudo de determinantes do conteúdo mineral e densidade óssea em indivíduos jovens pode contribuir para o entendimento da formação e manutenção da constituição óssea, subsidiando a elaboração de políticas de saúde, que objetivem reduzir a ocorrência de fraturas na vida adulta. O presente projeto faz parte de um projeto mais amplo nominado: *“Influências precoces e contemporâneas sobre a composição corporal, capital humano, saúde mental e precursores de doenças crônicas complexas: Coorte de Nascimento de 1993”*.

II. Títulos dos três artigos da tese.

Efeito do peso ao nascer e da idade gestacional sobre a densidade e o conteúdo mineral ósseo em etapas posteriores. Revisão da literatura.

Fumo materno durante a gestação e saúde óssea dos filhos aos 18 anos: Coorte de nascimentos. Pelotas, 1993.

Padrões de crescimento na infância e na adolescência e seus efeitos sobre a densidade e o conteúdo mineral ósseo total, na coluna lombar e no colo do fêmur, aos 18 anos. Coorte de nascimentos. Pelotas 1993.

III. Definição de termos e abreviaturas:

DMO: Densidade mineral óssea em gramas por centímetro quadrado (g/cm^2)

CMO: Conteúdo mineral ósseo em gramas (g)

DXA: Absorciometria por raios X de duplo nível de energia

SXA: Absorciometria por raios X de um nível de energia

QCT: Tomografia computadorizada quantitativa

SBDens: Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica

1. Introdução.

Os trabalhos na literatura sobre a densidade mineral óssea (DMO) e/ou o conteúdo mineral óssea (CMO) em amostras de base populacional e durante a adolescência são raros. Isto pode se dever ao alto custo de tais estudos, assim como à baixa frequência de doenças ósseas não-traumáticas ou degenerativas nesta faixa etária. Porém, em idades mais avançadas, o número de publicações avaliando a saúde óssea é maior, principalmente em razão da maior frequência da osteoporose. O estudo da DMO e do CMO no fim da adolescência é importante, pois poderá ter implicações na prevenção da morbimortalidade relacionada às fraturas ósseas na idade adulta. Isto seria possível atuando sobre aqueles fatores que assim o permitam, tais como o fumo na gestação, os fatores que favorecem a prematuridade, aqueles que são fatores de risco para desnutrição, ou aqueles que impedem um crescimento “normal” etc.

1.1. Estratégia da revisão da literatura.

A revisão da literatura para a elaboração do presente projeto foi dividida em diversas etapas. A mais importante foi aquela direcionada para o entendimento dos determinantes precoces da densidade óssea sobre etapas posteriores da vida, com especial interesse nos 18 anos.

A primeira estratégia de busca sistemática foi realizada através da base bibliográfica *Pubmed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Utilizaram-se os termos controlados *MeSH* e também termos livres nos títulos e resumos dos artigos, mediante o uso da função *tiab*. A revisão limitou-se a estudos realizados em seres humanos, publicados em inglês, português ou espanhol. A idade não foi considerada como um limite na busca, tendo em vista que os trabalhos em que a DMO foi medida na adolescência ou aos 18 anos de idade são escassos. A estratégia procurou contemplar artigos com delineamento longitudinal prospectivo.

Os artigos recuperados foram importados para uma biblioteca do programa *Endnote X*. Os títulos das publicações identificadas foram lidos e aquelas consideradas potencialmente elegíveis tiveram seus resumos também

checados. Em seguida foram localizados e lidos os textos na íntegra dos trabalhos relevantes.

Daqueles artigos mais relacionados com o tema, foram examinados os termos *MeSH* através dos quais os mesmos estavam indexados. Esta busca com termos controlados não resultou em novos trabalhos. As estratégias anteriores estão apresentadas na Tabela 1.

Outras estratégias para localizar artigos incluíram o exame das seções de bibliografia dos diferentes trabalhos resgatados. Além disso, buscas em outras bases foram realizadas, a saber: *BIREME*, *LILACS*, *MEDCARIBE* e *IBECs*. Nenhuma das buscas realizadas nestas bases resultou na identificação de uma publicação não localizada anteriormente.

Para localizar aqueles artigos nos quais o texto completo não se encontrava disponibilizado “*free-online*”, usou-se a página dos periódicos CAPES. Finalmente, entrou-se em contato com os autores por email solicitando o envio dos artigos em *pdf* que não haviam sido ainda encontrados. Ao término da busca, todos os artigos considerados relevantes foram obtidos na íntegra.

1.2. Tabela com principais artigos.

Na Tabela 2 apresentam-se os principais artigos originais, qualificados como de interesse. Todos os estudos incluídos apresentam delineamento longitudinal prospectivo e avaliaram a associação entre exposições precoces com a DMO ou o CMO, medidos por DXA em etapas posteriores da vida.

Tabela 1. Relação de estratégias na busca sistemática da literatura no *MedLine* para localização dos artigos relacionados com os efeitos de variáveis precoces sobre a densidade óssea em etapas posteriores. (4 abril 2010).

Termos	Número de artigos localizados		
	Localizados	Títulos revisados	De interesse
1. ("Bone Density"[Mesh] OR "Osteoporosis"[Mesh])	53933	---	---
2. ("Bone Density"[Mesh] OR "Osteoporosis"[Mesh]) AND ("Cohort Studies"[Mesh])	6122	---	---
3. (2) + AND ("Absorptiometry, Photon"[Mesh] OR "DXA"[tiab] OR "DEXA"[tiab] OR "Mineral Content"[tiab])	2195	---	---
4. (("Bone Density"[Mesh] OR "Osteoporosis"[Mesh]) AND "Cohort Studies"[Mesh] AND "Absorptiometry, Photon"[Mesh]) AND ("Gestational Age"[Mesh] OR "Birth Weight"[Mesh] OR "Premature Birth"[Mesh] OR "Infant, Low Birth Weight"[Mesh] OR "Infant, Small for Gestational Age"[Mesh] OR "Preterm"[tiab] OR "Low Birth Weight"[tiab] OR "Birth Weight"[tiab] OR "Ponderal Index"[tiab] OR "Neonatal Morphometry"[tiab] OR "Neonatal Length"[All Fields] OR "Breast Feeding"[Mesh] OR "Smoking"[Mesh] OR "Growth and Development"[Mesh] OR "Social Class"[Mesh] OR "Income"[Mesh] OR "Maternal Age"[Mesh] OR "Educational Status"[Mesh] OR "Weight Gain"[Mesh] OR "Ideal Body Weight"[Mesh])	347	347	13
5. Busca com vocabulário controlado: ("Bone Remodeling"[Mesh] OR "Bone Density"[Mesh] OR "Bone Development"[Mesh]) AND "Absorptiometry, Photon"[Mesh] AND "Cohort Studies"[Mesh] AND "Adolescent"[Mesh]	276	276	Nenhum novo

Tabela 2. Principais artigos originais, de delineamento longitudinal, avaliando associação entre exposições precoces e a DMO ou o CMO, medido por DXA, em etapas posteriores.

Autor (ano) ^{citação}	Amostra	Principais resultados
Schlusssel (2010) ¹	N=496; ambos os sexos; Brasil (Coorte Ribeirão Preto) Idade 23 – 24 anos.	Associação positiva entre peso ao nascer e o CMO em ambos os sexos e com a DMO só em homens, e somente na coluna, mesmo após ajustar para altura e peso atual. Associação positiva entre comprimento ao nascer e área óssea;
Harvey (2009) ²	N=599; ambos os sexos; Inglaterra, Idade 4 anos.	Sem associação entre amamentação no primeiro ano de vida e seus padrões com o CMO.
Hovi (2009) ³	N=144 extremo baixo peso ao nascer e 139 crianças com peso normal, de ambos os sexos; Helsinki, Finlândia, Idade 18,5 – 27,1 anos	As crianças de baixo peso apresentaram menores valores de massa óssea quando comparadas com aqueles de peso normal, mesmo após ajuste para altura e atividade física.
Moinuddin (2008) ⁴	N=966 ambos os sexos, Hertfordshire, Inglaterra; Idade 59 – 71 anos	Indivíduos fumantes atuais e que pertenciam ao tercil menor de peso ao nascer apresentaram menores valores da DMO no colo do fêmur;
Jensen (2008) ⁵	N=123 ambos os sexos, Dinamarca, Idade 16 – 19 anos,	O peso ao nascer e o peso com 1 ano estiveram positivamente associados com o CMO e a DMO; após ajuste para altura e peso atual a associação sumiu.
Clark (2005) ⁶	N=6702; ambos os sexos, Estudo ALSPAC, Inglaterra, Idade 9,9 anos.	A altura esteve positivamente associada com a posição social da mãe ao nascimento. Associação negativa, após ajuste para altura atual, entre conteúdo mineral ósseo e posição social ao nascer.
Laitinen (2005) ⁷	N=1099; ambos os sexos, Finlândia, Idade 31 anos,	Estiveram associados com menores valores da DMO e do CMO: o retardo do crescimento intra-uterino, aqueles com ≤ 1 escore Z de peso ao nascer e com 14 anos, mesmo após ajuste para altura atual.

Pearce (2005) ⁸	N= 389; ambos os sexos, Inglaterra, Idade 49 – 51 anos	Entre homens, as variáveis da vida fetal explicaram 6% e, entre as mulheres, apenas 1% da variância da massa óssea.
te Velde (2004) ⁹	N=282 ambos os sexos, Amsterdam, Holanda Idade 36 anos	Peso ao nascer esteve positivamente associado com o CMO, mas a associação desapareceu após ajustar para peso atual.
Dennison (2001) ¹⁰	N=301; ambos os sexos, Inglaterra, Idade 61 – 73 anos,	Falta de associação entre peso ao nascer e DMO ou taxa de perda óssea. Modificador de efeito: número de receptores para vitamina D.
Gale (2001) ¹¹	N= 143; ambos os sexos, Inglaterra, Idade 70 – 75 anos,	Associação positiva entre peso ao nascer e CMO, mesmo após ajuste para sexo, idade, fumo, álcool, atividade física, e altura atual.
Jones (2000) ¹²	N=330; ambos os sexos, Tasmânia, Austrália, Idade 8 anos,	Peso e comprimento ao nascer, peso com 1 mês, mas não ganho em comprimento no primeiro mês, apresentaram associação positiva com a DMO, mesmo após ajustar para variáveis antropométricas e do crescimento.
Jones (2000) ¹³	N=330; ambos os sexos, Tasmânia, Austrália, Idade 8 anos,	Crianças que amamentaram tiveram maior valor da DMO, quando comparadas com aquelas não amamentadas, entre crianças a termo, mas não entre pré-termos. Ajuste para altura e variáveis socioeconômicas. Amamentar ao menos por 3 meses não esteve associado com a DMO.

1.3. DMO e CMO aos 18 anos.

Na Tabela 3 estão sinteticamente apresentados os principais artigos que descrevem valores da média de DMO e/ou CMO medidos pelo DXA, aos 18 anos ou em idades próximas. Esta tabela permite-nos ter uma estimativa dos valores que poderíamos encontrar no nosso estudo.

Tabela 3. Resumos de artigos sobre valores médios (desvio-padrão) da DMO e/ou do CMO.

Autor (ano)	Local	Amostra	Sexo	Média (desvio padrão)		
				Corpo todo	Coluna lombar	Colo do fêmur
Maynard (1998) ¹⁴	U.S.A.	N=26 meninos 27 meninas 18 anos	F	a. 1,236 (0,090) b. 2258 (243)	a. 1,037 (0,09) b. 235 (36)	----
			M	a. 1,138 (0,07) b. 3057 (396)	a. 1,111 (0,13) b. 294 (46)	----
Dorn (2008) ¹⁵	U.S.A.	N=207 11-17 anos.	F	a. 1,025 (0,125) b. 1861,07 (44,73)	a. 0,990 (0,179) b. 45,37 (13,76)	a. 0,947 (0,163) b. 28,17 (6,90)
Drake (2004) ¹⁶	U.S.A.	N=164 18 anos	F	b. 2673 (22)	a. 1,102 (0,01)	a. 1,047 (0,009)
Armstrong (2000) ¹⁷	U.S.A.	N=155 18,8 anos	M	b. 3167 (41)	a. 1,174 (0,016)	a. 1,154 (0,017)
Bratteb (2002) ¹⁸	Suíça	N=319 17 anos: 174 meninas 145 meninos	F	a. 1,165 (0,071) b. 2506 (341)	----	----
			M	a. 1,219 (0,084) b. 3157 (406)	----	----
Jensen. (2008) ⁵	Dinamarca	N=119 16 - 19 anos: 67 meninas 52 meninos	F	a.1,06 (0,07) b. 2262 (359)	a. 0,95 (0,11) b. 54,7 (12,9)	----
			M	a. 1,09 (0,11) b. 2477 (500)	a. 1,01 (0,14) b. 61,4 (15,1)	----

Lantz (2008) ¹⁹	Suíça	N=149 17 anos: 85 meninas 54 meninos	F	a. 1,11 (0,06) b. 2414 (291)	----	----
			M	a. 1,12 (0,09) b. 3102 (433)	----	----
Rourke (2003) ²⁰	U.S.A.	N=92 17 anos	F	a. 1,0 (0,1) b. 1802,1 (570,6)	a. 0,8 (0,2) b. 37,4 (14,1)	----

a. DMO (g/cm²); b. CMO (g); F – feminino; M – masculino

1.4. Epidemiologia do desenvolvimento do esqueleto (DMO e/ou CMO) durante o ciclo vital.

Nas últimas duas décadas, a literatura vem apresentando diversos trabalhos que abordam o efeito de variáveis precoces da vida sobre desfechos em períodos posteriores ²¹⁻³⁴. Os mecanismos da cadeia causal destas associações nem sempre são descritos, mas grande importância tem sido atribuída às influências endócrinas e sua programação anômala sobre condições de saúde ^{22, 35, 36}. Essa teoria tem recebido múltiplas denominações na literatura, entre elas: “*Hipótese de Barker*”, “*Teoria do fenótipo econômico*”, “*fetal programming*” ou “*programming*”, “*origem desenvolvimentista*” etc. No lugar destas denominações, cada vez mais vem sendo usada a expressão “*Life-course epidemiology approach*” ²⁶.

A programação aludida nas denominações supracitadas significa mudanças permanentes na estrutura e/ou na função de porções do organismo humano, causadas pela ação de fenômenos adversos durante “períodos críticos” ou “sensíveis” em etapas precoces da vida ^{26, 37}. Os períodos críticos são diferentes para cada órgão ou tecido, mas coincidem com aquelas etapas de rápida divisão celular no tecido em questão ³⁷.

Em relação ao “*programming*” da osteoporose e/ou da DMO, vêm sendo publicados trabalhos que se alinham a esta abordagem teórica ^{1, 3, 4, 9-11, 37-44}. Segundo artigo de revisão de Cooper et al. ³⁷, as evidências podem ser agrupadas em quatro grandes grupos de estudos: 1- Estudos longitudinais (coortes); 2- Estudos fisiológicos, sobre como os componentes endócrinos podem participar do programming; 3- Estudos visando testar a associação de fatores da gestação com a densidade óssea; e 4- Estudos objetivando examinar a associação do crescimento com densidade óssea.

O desenvolvimento do esqueleto pode sofrer “programming” pela má nutrição, por exemplo ⁴². Em qualquer idade, a quantidade e a qualidade óssea de um indivíduo é determinada por múltiplos fatores e é reflexo de experiências em etapas prévias (vida intra-uterina, crescimento na infância, na adolescência, na vida adulta, etc.) ^{37, 45, 46}. Cooper et al. ⁴² referem que o primeiro trabalho publicado indicando o “*programming*” do desenvolvimento do esqueleto

humano foi realizado por sua equipe em 1995, em mulheres nascidas em Bath (Inglaterra), as quais foram estudadas aos 21 anos de idade ⁴⁷.

1.4.1. Evidências do efeito de exposições durante a vida intra-uterina e do nascimento sobre a DMO e/ou CMO na infância e na adolescência.

Tem sido sugerido como muito importante na programação da massa óssea o período gestacional ^{37, 44, 47-49}. Segundo a revisão de Cooper et al. ³⁷, durante uma gravidez normal o feto acumula aproximadamente 30 gramas de cálcio, sendo que a maior parte deste acúmulo ocorre durante o terceiro trimestre. O feto tem baixas taxas de hormônio paratiroideo (PTH), sendo que aquele produzido pela mãe não atravessa a placenta; portanto, o desenvolvimento ósseo fetal depende do aporte de cálcio circulante. A taxa de transferência de cálcio, fosfato e magnésio materno-fetal aumenta de forma importante após a 24^a semana. Sendo assim, a principal variável da gravidez afetando a massa óssea ao nascer é a idade gestacional.³⁷.

Estudos sobre a idade gestacional ao nascimento têm mostrado que aqueles nascidos pré-termo (antes das 37 semanas) têm menores valores de DMO e CMO ^{3, 48-55}. Logo, os recém nascidos pré-termo alimentados com dieta rica em suplementos podem ter melhores valores da densidade óssea na alta hospitalar, se comparados com aqueles com dieta isocalórica ⁵⁵.

Outros fatores determinam também a massa óssea do recém-nascido⁵⁶, como a sazonalidade; crianças nascidas no inverno têm menores valores de massa óssea do que aquelas nascidas no verão ³⁷. Baixos níveis de vitamina D maternos e no cordão umbilical também estão associados a menores valores de conteúdo ósseo no recém-nascido ^{37, 44, 56, 57}.

Outras exposições na gestação como o consumo de cálcio ⁵⁸ e de vitamina D ⁵⁹, de magnésio, potássio, proteínas e ácido fólico ^{58, 60}, a dieta da gestante ^{58, 60, 61}, o maior crescimento fetal ⁵, o maior tamanho da placenta ⁵⁸, o estado nutricional pré-gestacional materno ⁵⁸ e a exposição a raios ultravioletas no terceiro trimestre ⁶², assim como maiores valores da DMO e o estado nutricional dos pais ⁵⁸, têm mostrado associação positiva com a densidade óssea dos filhos em diferentes idades na infância e na adolescência.

A maior paridade, o uso de tabaco mastigado e o trabalho físico nas 28 semanas de gestação estiveram inversamente associados com a DMO dos filhos, aos 6 anos de idade no estudo de Ganpulle, na Índia ⁵⁸. A reduzida concentração de vitamina D nas mães durante o último período da gestação, assim como menores níveis dessa vitamina e de cálcio ionizado no cordão umbilical, mostraram-se associados com menores níveis de DMO desde o nascimento aos 9 anos em estudo realizado em Inglaterra ⁵⁹.

Têm sido relatados menores níveis de massa óssea entre filhos de mães fumantes comparados aos de mães não fumantes, avaliados por ultrassom no calcâneo entre os 7 – 9 anos ⁴⁰, embora sejam poucos os estudos sobre esta associação.

1.4.2. Peso ao nascer e o CMO e/ou a DMO na infância e na adolescência.

Várias pesquisas indicam associação positiva entre o peso ao nascer e os valores da DMO ou do CMO, na infância e na adolescência ^{1, 5, 12, 39, 52, 53, 58, 63, 64}. Os nascidos com muito baixo peso apresentam menores valores de densidade óssea comparados aos de maior peso ao nascer, sendo o ganho em densidade óssea até os três anos de idade muito alto neste grupo ⁶⁵.

Associação positiva entre o comprimento ao nascer e a massa óssea em etapas posteriores foi observada em estudo realizado na Índia, com crianças avaliadas aos 6 anos ⁵⁸. Crianças pequenas para a idade gestacional apresentaram menores valores da DMO e do CMO aos 6 ⁵⁰ e aos 8 anos ⁵³. Micklesfield et al. referem associação positiva entre o índice ponderal (Kg/m³) ao nascer com a massa óssea aos 7 – 9 anos medida por ultrassom no calcâneo, mas não com o peso ao nascer ⁴⁰. Estudo de coorte brasileiro (Ribeirão Preto, São Paulo) descreve associação positiva entre o peso ao nascer e o CMO, em ambos os sexos, e com a DMO, somente nas mulheres, aos 23 – 24 anos de idade ¹.

1.4.3. Evidências do efeito de exposições durante o primeiro ano de vida sobre a DMO e o CMO na infância e na adolescência.

Exposições durante o primeiro ano de vida e DMO e/ou CMO têm sido abordadas em alguns trabalhos ^{37, 47}. O efeito da amamentação sobre a

densidade óssea em idades posteriores tem mostrado resultados contraditórios; associação positiva em alguns estudos ^{13, 40, 50} e ausência de associação no estudo de Ganpule ⁵⁸.

Estudo realizado na Tasmânia mostrou que crianças amamentadas apresentaram maiores níveis de densidade óssea aos 8 anos no corpo todo, no colo do fêmur e na coluna lombar, comparadas às não amamentadas ¹³.

Crianças pré-termo com maior quantidade de leite humano na dieta apresentaram maiores níveis de mineralização óssea (pico ósseo) aos 20 anos em relação àquelas com menores proporções do mesmo alimento ⁵⁰. Jones et al. não relataram diferenças na DMO entre os pré-termos amamentados e não amamentados ao atingirem 8 anos. Entretanto, este efeito foi positivo naqueles amamentado e nascidos a termo ¹³.

O peso com um ano de idade esteve positivamente associado com diferentes mensurações ósseas obtidas em crianças de 10 anos, segundo estudo longitudinal da coorte da África do Sul ³⁹. Em outros trabalhos, observaram-se associações positivas entre o peso com um ano e o CMO aos 21 anos entre mulheres, mas não em relação à DMO, independentemente do peso e do IMC aos 21 anos ⁴⁷.

1.4.4. Evidências do efeito de exposições na infância sobre a DMO e o CMO na própria infância e/ou na adolescência.

Até os dois anos o peso corporal tem sido positivamente associado com a densidade óssea em períodos posteriores, como aos 10 anos ²⁸, e entre os 16 – 19 anos ^{5, 39, 66}. Também, o comprimento ou altura mostram tal associação com a densidade óssea ³⁹.

Uma grande proporção (73%) das meninas que pertencem ao quartil mais baixo de densidade óssea pré-puberdade, mantiveram-se nele 7 anos após ⁴⁵. É relatado que crianças com 9 anos e baixos níveis de densidade óssea apresentaram maior número de episódios de fraturas nos dois anos anteriores, mesmo após ajuste para sexo, idade, etnia e posição social. Os

autores explicam este achado pela possível fragilidade óssea que estes apresentavam⁶⁷.

Cooper et al. afirmam que exposições adversas durante a etapa pré-puberdade levam a grandes déficits no desenvolvimento do esqueleto axial e aquelas que acontecem na infância e na puberdade levam a restrições no desenvolvimento do esqueleto apendicular³⁷.

Atingir o pico ósseo depende muito dos níveis de vitamina D pré-puberdade⁶⁸ e do consumo de suplemento de cálcio e laticínios na adolescência^{69, 70}. O consumo de vegetais, frutas e de cálcio estiveram associados positivamente com a DMO no fim da adolescência, no estudo de Vatanparast⁷¹.

Os maiores níveis de atividade física na infância e na adolescência estão positivamente associados com melhores níveis da DMO e/ou de CMO^{72, 73}. Estudo de Tobias medindo níveis de atividade física por acelerômetro e a DMO aos 11 anos mostrou associação positiva⁷². Vicente-Rodríguez descreve que praticar esportes aos 9 anos produz melhores níveis da DMO na coluna e no quadril⁷³.

1.4.5. Crescimento e DMO e/ou CMO na infância e na adolescência.

A melhor aquisição de mineral ósseo durante o crescimento garante melhores valores de densidade óssea em etapas posteriores¹⁴. Este processo é regulado por mecanismos endócrinos⁷⁴. A velocidade de crescimento do esqueleto como um todo é alta após o parto, mas com maior lentidão durante o final do primeiro ano³⁷. Tal crescimento acelera-se novamente com 12 meses pelo rápido desenvolvimento dos membros inferiores, e estes mantêm-se crescendo com velocidade duas vezes maior que a coluna vertebral até a puberdade. Acontece então uma dissociação entre o pico de ganho em altura e a DMO em ambos os sexos³⁷.

Em crianças e adolescentes em crescimento, a DMO está estreitamente associada à idade, ao amadurecimento ósseo, às variáveis antropométricas, etc.⁷⁵. As pessoas mais baixas tendem a apresentar densidade mineral óssea

menor do que as demais ⁷⁴. Tem sido relatado que uma boa parte da variabilidade relacionada com o CMO e a DMO está explicada pelo crescimento que acontece nas duas primeiras décadas da vida ⁴⁹. O crescimento, portanto é um importante preditor da saúde óssea em etapas posteriores ^{38, 64}, mas não é independente da altura atual ⁸. Por exemplo, entre crianças pré-termo e com a mesma altura atual aqueles que tiveram maiores ganhos longitudinais mostraram maiores níveis de massa óssea ⁶⁴. Portanto, o crescimento precoce nestes indivíduos prediz o subsequente ganho em massa óssea ^{64, 76}. O “catch-up” nos primeiros anos de vida tem benefícios para a saúde óssea em etapas posteriores.

1.4.6. Diferenças segundo o sexo na aquisição de DMO e o CMO. O pico de massa óssea.

As diferenças segundo sexo no ganho de conteúdo ósseo são estabelecidas desde o período pré-puberdade ^{37, 45, 75, 77, 78}, sendo que os meninos têm maior densidade óssea no antebraço em relação às meninas ⁷⁷. Após os 8 anos, as meninas apresentam maiores valores de DMO na coluna lombar se comparadas com os meninos, talvez pelo rápido crescimento na puberdade no sexo feminino ⁷⁵. Esta diferença de DMO na coluna entre os sexos poderia ser explicada porque a área do corpo vertebral é 11% menor nas meninas do que nos meninos, causando uma possível superestimação da sua densidade ⁷⁵.

Segundo Baroncelli et al., a velocidade de crescimento em altura na puberdade é maior do que o ganho em DMO, sendo esta diferença maior para meninos do que para meninas ⁷⁵. Quando o ganho em altura é interrompido abruptamente no final da puberdade, o ganho em densidade óssea ainda é substancial, por isso afirma-se que um acúmulo da massa óssea acontece após ser atingido o pico de crescimento em ambos os sexos ⁷⁵. Do valor atingido durante o pico ósseo depende a posterior taxa de perda na velhice ⁹.

Durante a puberdade, em ambos os sexos, acontece um aumento da massa total do esqueleto de 37 – 40%, com a máxima aquisição na coluna lombar e no colo do fêmur acontecendo nos estágios finais deste período ⁷⁵. A

idade exata na qual é atingido o pico ósseo muda segundo o sexo, as regiões do esqueleto ⁷⁵, e a forma de ser mensurado. Por exemplo, pelo DXA a densidade óssea no colo do fêmur atinge o pico máximo, para alguns, antes dos 18 anos ^{17, 75} ou pouco antes dos 20 anos ³⁷. O pico do esqueleto como um todo é atingido em média uns 6 – 10 anos após ³⁷ ou até os 35 anos ⁷⁵. No rádio, no crânio e no esqueleto como um todo podem observar-se ainda aumentos aos 50 anos, como resultado da contínua expansão do perióstio ⁷⁵. Estudo feito na Croácia com participantes de diferentes idades relatou os maiores níveis de densidade óssea no colo do fêmur aos 20 anos ⁷⁹.

Meninas na pré-puberdade, com baixos níveis de massa óssea e massa magra e altos níveis de massa gorda, são propensas a desenvolver baixos níveis de pico ósseo e massa muscular e altos níveis de gordura na vida adulta ⁸⁰. Após a menarca, os picos de massa óssea continuam acontecendo, mas começam a declinar aproximadamente 4 anos após. Meninas que já experimentaram a menarca apresentam maiores níveis de DMO na coluna lombar quando comparadas àquelas que ainda não menstruaram, indicando que a idade da menarca é um importante determinante da aquisição óssea nas meninas ⁷⁵; aquelas com menarca em maiores idades demoram mais para atingir o pico da massa óssea ⁸¹.

As mudanças de peso na adolescência estão associadas a mudanças nos valores da DMO e do CMO ²⁰. De modo geral, entre os 17 e 22 anos estabiliza-se o ganho em altura nas meninas, segundo estudo longitudinal feito na Pensilvânia; aquelas que apresentaram maiores ganhos de peso nestas idades mostraram os maiores valores de densidade óssea no fêmur, mas, principalmente, graças ao aumento do perióstio, com pouco acúmulo no subperióstio e no osso trabecular, mostrando assim desvantagens adaptativas na geometria do colo do fêmur ⁸². Estudo longitudinal em mulheres aos 18 anos, acompanhadas até os 22 anos relata um aumento da DMO total de 5,25% no quadril, de 2,26%; na coluna lombar, de 3,27%; e na tíbia distal, de 5,2% ¹⁶.

1.4.7. Efeito das características socioeconômicas em etapas precoces sobre a DMO e o CMO.

São escassas as referências associando determinantes ou variáveis socioeconômicas e demográficas com a DMO ou o CMO. Na maioria dos estudos, estas variáveis têm sido usadas como fatores de confusão para as análises ajustadas. Clark et al. estudando a coorte de ALSPAC aos 9,9 anos de idade ⁶ concluíram que a posição social esteve negativamente associada com a densidade óssea na infância, como consequência da maior altura atingida pelas crianças mais ricas ⁶. Ou seja, aquelas crianças mais ricas ganharam mais em altura, porém com menores valores de densidade óssea.

Em estudo feito em Helsinki com nascidos entre 1924 e 1935 e vivos em 1971, foi observado que a classe social na infância não foi um preditor da ocorrência de fratura osteoporótica no quadril, na velhice ⁴³.

1.4.8. Efeito de exposições durante o ciclo vital sobre a saúde óssea na vida adulta.

Nos parágrafos anteriores foram relatados achados da literatura enfocando a influência de variáveis precoces da vida sobre a DMO e o CMO na infância e na adolescência. Mesmo não sendo o foco do presente projeto, consideramos interessante relatar o que tem sido publicado na literatura relacionado ao tema, na vida adulta.

Alguns trabalhos apontam associação entre maior peso ao nascer e maiores valores da DMO e/ou o CMO na vida adulta ^{3, 7-9, 11, 52, 66}. Estudo em Amsterdam mostrou associação positiva do peso ao nascer com a DMO do corpo todo e do quadril aos 36 anos. Entretanto, esta associação desapareceu quando a análise foi ajustada para o peso nessa idade ⁹. Os efeitos do peso ao nascer sobre a DMO (total, da coluna lombar e do colo de fêmur) são mantidos até idades avançadas, acima de 70 anos ¹¹.

Filhos de mães que participaram de um ensaio clínico randomizado avaliando o uso de betametasona na gravidez foram vistos aos 31 anos para avaliar a saúde óssea ⁵². Este estudo mostrou associação positiva entre o crescimento fetal e o peso ao nascer com a DMO aos 31 anos. Nesse mesmo

estudo, a prematuridade esteve negativamente associada com a DMO, mas o uso de betametasona na gravidez não esteve associado ⁵². Tem sido descrita também associação positiva entre escores Z de peso ao nascer e a massa óssea aos 49 – 51 anos entre os homens, mas não entre as mulheres ⁸. Outro estudo relatou associação positiva com o índice ponderal (kg/m^3) ao nascer, mas não com o peso, o que foi interpretado pelos autores como que o “programming” intra-útero da massa óssea não necessariamente tem que passar pelo efeito do peso ao nascer ⁴⁰. Estudo desenvolvido com gêmeos do sexo feminino indicou associação entre a diferença intra-pares de peso ao nascer das meninas com a diferença intra-pares da DMO aos 46 anos de idade, mesmo após ajustar para altura e peso atual ⁸³

O peso no primeiro ano de vida, assim como o maior crescimento condicional entre o nascimento e o ano de idade determinam características mecânicas no colo do fêmur, tais como seu momento de inércia intertrocanterica ³⁸, e também melhores medições volumétricas no rádio e na tíbia ⁶⁶, em indivíduos entre 60 - 75 anos (estudo de coorte de Hertfordshire). Outras publicações desse próprio estudo apontam para a associação inversa entre o peso com um ano de vida e a presença de osteoporose, tanto entre homens como entre mulheres ³⁷. Entre estes indivíduos, o peso com dois anos resultou ser um preditor positivo da massa óssea ⁶⁶.

O crescimento na infância tem sido pouco abordado em associação com a DMO ou a CMO na vida adulta, em parte, pela falta de dados disponíveis para tais análises. As baixas taxas de crescimento durante a infância mantêm seu efeito negativo até idades avançadas, sendo importantes preditores da ocorrência de fratura no quadril ⁴³.

Um indivíduo que aos 30 anos apresenta níveis baixos de massa óssea vai mantê-los assim aos 70 anos ³⁷. Estudo norte-americano com dados do NHANES III mostrou que indivíduos no quartil inferior de DMO aos 50 anos apresentaram maiores taxas de morte em etapas posteriores comparados com aqueles no quartil superior ⁴⁶.

1.5. Breve abordagem dos métodos para medir a DMO e o CMO. Uso do DXA.

São vários os métodos e equipamentos disponíveis para mensurar a DMO e o CMO ⁸⁴. Dentre as técnicas não invasivas, temos o DXA, o SXA, a ressonância magnética, a QCT e a ecografia ^{40, 84-87}. O DXA é uma técnica radiológica considerada padrão-ouro para medir a DMO e diagnosticar a osteoporose ^{75, 84, 85, 87-93}, com as seguintes vantagens: facilidade para a tomada das medidas, baixa quantidade de radiações, ótima qualidade das imagens e curto tempo de exame ⁸⁸. Na técnica do DXA são utilizados raios X de dupla energia ^{84, 89} para calcular a área de tecido com mineral; portanto, o resultado da DMO é em área (g/cm^2) ⁷⁵.

A densidade óssea como desfecho primário para avaliar a saúde do osso apresenta limitações, já que maiores depósitos minerais na cortical aumentam o valor da densidade óssea, mesmo com ganho pequeno em nível trabecular ⁸², ou seja, o DXA não separa o osso trabecular do osso cortical ⁷⁵.

Os resultados individuais do DXA são comparados contra os de uma população jovem (escore T) ou da mesma idade do indivíduo (escore Z) ^{74, 93}. Do ponto de vista operativo, a osteoporose é definida como $T < -2$ ^{74, 93-95}. Os casos que ficam entre -1 e -2; são definidos como indivíduos com baixa densidade óssea (osteopenia) e considerados em risco aumentado de apresentar osteoporose ^{95, 96}.

A Sociedade Brasileira de Densitometria (SBDens) ⁹³ aceita as categorias anteriores, mas recomenda, no caso do estudo de crianças e adolescentes os seguintes pontos:

- Os escores T não devem ser utilizados e não devem sequer aparecer nos relatórios; utilizar sempre o Z.
- O diagnóstico de osteoporose não pode ser baseado unicamente no critério densitométrico; o diagnóstico requer o antecedente de uma fratura ou compressão vertebral, associado à DMO baixa.

- Terminologias como “baixa massa óssea para a idade cronológica” ou “abaixo da faixa esperada para a idade” podem ser utilizadas se o Z-escore for menor que -2 DP. Não utilizar o termo osteopenia.
- A coluna lombar em PA e o corpo total (preferencialmente sem incluir a DMO medida na cabeça – CIMC) são os sítios mais exatos e reprodutíveis para se avaliar o CMO e a DMO.
- Não existe consenso em relação aos ajustes da DMO para fatores como tamanho do osso, estadiamento puberal, maturidade esquelética e composição corporal.

Os dados que existem nos *Softwares* dos equipamentos de DXA para calcular os escores T e Z são norte-americanos, oriundos do estudo NHANES III ⁹³, realizado com indivíduos saudáveis, de pele branca e não hispânicos. É importante a realização de estudos para construir tabelas adaptadas às diferentes populações ⁹⁷. Existem estudos descrevendo diferenças geográficas na densidade óssea, pelo que se reforça a importância de construir novas tabelas ^{97, 98}

Estudo suíço descreve diferenças na utilização das escalas da NHANES, quando comparadas com escalas nacionais, sendo que as primeiras superestimam a prevalência de osteoporose ⁹⁹. Outro estudo de validação feito na Estônia não apontou tais diferenças ⁹². Na Tunísia, descreveu-se uma prevalência de osteoporose de 23,4% com valores de referência norte-americanos, aumentando para 32,9% ao adotar valores de referência italianos ¹⁰⁰.

2. Justificativa do estudo.

Atualmente, tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento, vem acontecendo um aumento da população mais idosa como parte da transição epidemiológica. Isso traz como consequência para os serviços de saúde o enfrentamento de maiores demandas relacionadas às doenças crônicas associadas diretamente com episódios degenerativos, tais

como aquelas em função da aterosclerose e da osteoporose com as suas consequências, as fraturas de baixa energia.

As fraturas osteoporóticas são responsáveis por uma parte importante da carga de doenças não transmissíveis em nível mundial. Aquela ocorrida no quadril é a de pior prognóstico, por requerer internação hospitalar e ameaçar a funcionalidade social do indivíduo.

Tendo em vista a alta frequência deste quadro clínico, pode-se dizer que existem poucas pesquisas voltadas para o entendimento dos determinantes da osteoporose. O número de fraturas do quadril que aconteceram em 1990 no mundo foi de 1,66 milhões, com um gasto em saúde de 34,8 milhões de dólares, e para 2050 estão previstas 2,26 milhões de fraturas, com um custo em saúde perto dos 131,4 milhões de dólares ¹⁰¹. Aparentemente, o estado de saúde do esqueleto nas diferentes etapas da vida é um reflexo de etapas anteriores, embora não exista um consenso de como este processo acontece. A realização de estudos que esclareçam e aportem dados ao entendimento empírico dos determinantes socioeconômicos, demográficos e genéticos do processo de aquisição da massa óssea durante a vida intra-uterina, infância e adolescência até atingir o pico ósseo é de grande relevância.

O estudo da DMO em indivíduos mais jovens, mediante pesquisas de base populacional, que permitam conhecer os determinantes precoces da saúde óssea, visando planejar e realizar possíveis intervenções individuais e coletivas para diminuir os efeitos da osteoporose na terceira idade é importante. Assim, políticas de saúde pública poderiam ser orientadas nesse sentido. Além disso, o efeito de variáveis precoces da vida e sua determinação sobre a DMO e o CMO no fim da adolescência tem sido pouco abordado em estudos longitudinais prévios de base populacional.

Fica bastante evidente na literatura a associação positiva entre o peso ao nascer e a DMO. Também a maioria das evidências apontam que a prematuridade associa-se com menores níveis de DMO. Mesmo assim, são necessários mais estudos avaliando tais associações. Outras variáveis como o fumo na gestação, o estado nutricional da criança e os padrões de crescimento têm sido pouco abordadas.

O presente trabalho propõe-se fornecer algumas informações nesta lacuna do conhecimento, utilizando os dados primários existentes no estudo de Coorte de Nascimentos de Pelotas, 1993.

3. Modelo teórico.

O modelo conceitual está apresentado na Figura 1.

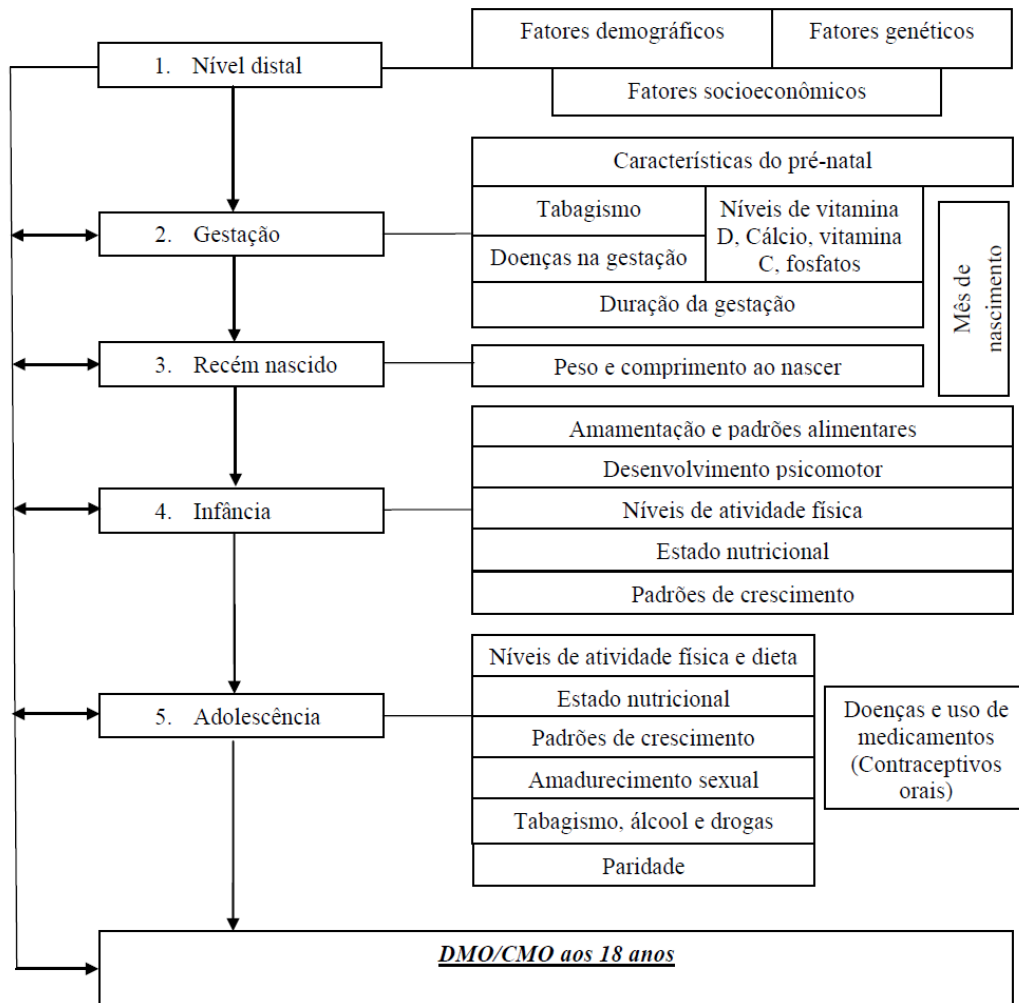


Figura 1. Modelo conceitual de determinação hierárquica da densidade óssea aos 18 anos. Os níveis superiores determinam aqueles inferiores seja passando pela cadeia toda, efeito representado pelas setas simples, ou de forma direta, graficamente usando as setas duplas.

4. Objetivos.

4.1. Objetivo geral.

- Avaliar a associação de alguns fatores da gestação, da infância e da adolescência com a DMO e o CMO total, na coluna lombar e no colo do fêmur, medidos por DXA, aos 18 anos.

4.2. Objetivos específicos.

- Avaliar associações entre a DMO e o CMO total, na coluna lombar e no colo do fêmur, medidos por DXA aos 18 anos com:
 - fumo materno na gestação de forma geral e por trimestres de gestação
 - variáveis antropométricas e do crescimento, tais como:
 - Peso, comprimento, escore Z segundo curva de Willians ao nascer;
 - Escore Z peso/idade, comprimento/idade, peso/comprimento com 6 meses;
 - Escore Z peso/idade, comprimento/idade, peso/comprimento com 1 ano;
 - Escore Z peso/idade, altura/idade e peso/altura com 4 anos.
 - Escore Z peso/idade, altura/idade e peso/altura com 11 anos.
 - Escore Z peso/idade, altura/idade e peso/altura com 15 anos.
 - Crescimento condicional nos períodos 0 – 6 meses, 6 meses – 1 ano, 1 – 4 anos, 4 – 11 anos e 11 – 15 anos.

5. Hipóteses.

- Os **menores níveis de DMO e CMO** estão associados com:
 1. Filhos de mães fumantes durante a gravidez;
 2. Menor peso, comprimento e índice ponderal ao nascer;
 3. Crianças nascidas antes de 37 semanas;
 4. Menores escores-Z peso/idade, altura/idade, peso/altura na infância e na adolescência;
 5. Aqueles que não cresceram rápido nos períodos mais precoces;

6. Metodologia.

6.1. Delineamento.

O delineamento do presente estudo é longitudinal prospectivo. Esse tipo de delineamento caracteriza-se pelo acompanhamento de indivíduos no tempo, permitindo determinar a temporalidade nas associações observadas entre o desfecho e os diferentes fatores de risco ou de proteção ¹⁰².

Esse delineamento permite avaliar a hipótese da programação das doenças crônicas, assim como da programação da DMO e do CMO ³⁷. Por tal motivo, aproveitando os dados primários da coorte de nascimento de Pelotas de 1993, planejamos um novo acompanhamento dos participantes aos 18 anos, no qual mediremos a DMO e o CMO por DXA.

6.2. População em estudo.

Participantes da Coorte de Nascimento Pelotas 1993 aos 18 anos de idade.

6.3. Critérios de inclusão do estudo.

Todos os indivíduos pertencentes ao estudo longitudinal da Coorte de Nascimento de Pelotas 1993.

6.4. Critérios de exclusão do estudo.

Serão excluídos do estudo os seguintes participantes:

- Grávidas;
- Com próteses metálicas fixas, em qualquer nível do corpo (exceto aparelhos odontológicos ortodônticos);
- Que tenham realizado exame radiográfico com contraste nos sete dias prévios ao estudo;
- Que estejam em tratamento com suplemento de cálcio nas últimas 24 horas;
- Com limitações físico-motoras ou paralisias motoras permanentes, de qualquer origem;

6.5. Aspectos metodológicos da coorte de nascimento Pelotas 1993.

O presente sub-projeto faz parte do projeto: *“Influências precoces e contemporâneas sobre a composição corporal, capital humano, saúde mental e precursores de doenças crônicas complexas: Coorte de Nascimento de 1993”*.

Maiores detalhes da metodologia da coorte de nascimento de Pelotas, 1993, podem ser encontrados no artigo de Victora et al., (2006) ¹⁰³. Os dados correspondentes ao acompanhamento do ano de 2008, aos 15 anos de idade, foram oriundos do relatório de campo da própria coorte de 1993.

Resumidamente, podemos dizer que todos os recém-nascidos vivos durante o ano de 1993, moradores na zona urbana do município de Pelotas, foram considerados elegíveis para o estudo. Visitas diárias às cinco maternidades da cidade foram realizadas de 1º de janeiro até 31 de dezembro daquele ano. As mães responderam a um questionário contendo informações demográficas, socioeconômicas, reprodutivas, comportamentais, de assistência médica e morbidade. Medidas antropométricas do recém nascido foram também coletadas. Foram recrutados para o estudo 5.265 crianças nascidas vivas, sendo que 16 dessas recusaram participar do estudo (0,3% de recusas). Finalmente, a coorte foi composta por 5.249 participantes.

Na Figura 2, apresenta-se um resumo dos acompanhamentos feitos ao longo do tempo na coorte de 1993. Nesta figura pode-se também observar o número de participantes procurados, o número de encontrados, a taxa de acompanhamento e o tipo de amostragem feito em cada um dos acompanhamentos.

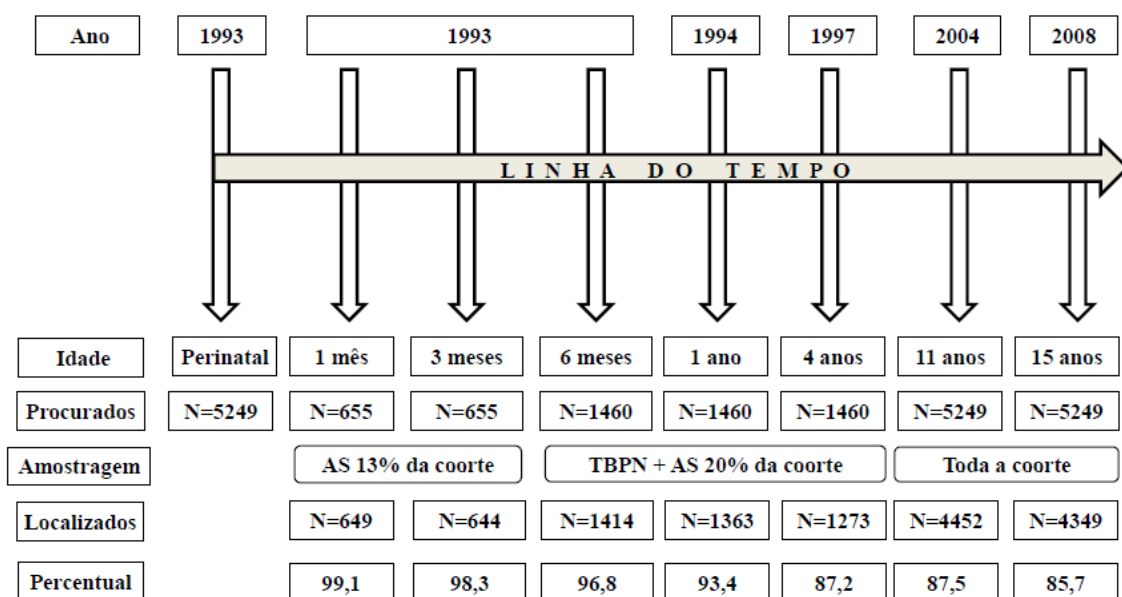


Figura 2. Resumo dos acompanhamentos da coorte de 1993.

AS – amostra sistemática

TBPN – todos os baixo peso ao nascer

6.6. Variáveis a serem utilizadas. Exposições: Operacionalização.

Na Tabela 3 apresentamos as variáveis exploratórias a serem usadas nas diferentes análises deste projeto, assim como a sua classificação, descrição e o respectivo acompanhamento da coorte em que foram coletadas.

Tabela 3. Descrição das variáveis exploratórias a serem usadas nas análises. Coorte de Nascimento, Pelotas, 1993.

Variável	Acompanhamento	Classificação	Categorias	Descrição
Sexo	Peri-natal	Categórica nominal dicotômica	Masculino Feminino	Segundo sexo biológico
Estação do ano ao nascer	Peri-natal	Categórica nominal	Primavera, verão, outono e inverno	Segundo estação do ano em que nasceu o participante
Idade materna	Peri-natal	Numérica discreta	---	Em anos completos
Escolaridade materna	Peri-natal	Numérica discreta	---	Segundo anos de estudos completados
Peso ao nascer	Peri-natal	Contínua	---	Peso em gramas
Peso ao nascer	Peri-natal	Categórica ordinal	<2500 2500 – 4000 >4000	Peso em gramas. Baixo peso, peso normal e macrossômico
Pequeno para idade gestacional	Peri-natal	Categórica nominal dicotômica	<10 percentil ≥10 percentil	Segundo curva de Willians: Pequeno e não pequeno para idade gestacional respectivamente
Renda familiar	Peri-natal	Categórica ordinal	Em quinties	Em salários mínimos
Índice ponderal	Peri-natal	Contínua	---	Peso(g)/cm ³
Fumo materno na gestação	Peri-natal	Categórica nominal dicotômica	Não Sim	Se a mãe costumava fumar durante a gestação
Fumo materno no primeiro trimestre	Peri-natal	Categórica nominal dicotômica	Não Sim	Se a mãe costumava fumar durante o primeiro trimestre da gestação

Fumo materno no segundo trimestre	Peri-natal	Categórica nominal dicotômica	Não Sim	Se a mãe costumava fumar durante o segundo trimestre da gestação
Fumo materno no terceiro trimestre	Peri-natal	Categórica nominal dicotômica	Não Sim	Se a mãe costumava fumar durante o terceiro trimestre da gestação
Número de cigarros por dia no primeiro, no segundo e no terceiro trimestre	Peri-natal	Contínua	---	Segundo número de cigarros consumidos diários pela mãe
Ganho de peso materno na gestação	Peri-natal	Contínua	---	Diferença entre o peso em quilogramas no final e no início da gestação (ambos referidos pela mãe)
Idade gestacional	Peri-natal	Contínua	---	Semanas de gestação segundo o Dubowitz
Prematuridade	Peri-natal	Categórica nominal dicotômica	≥ 37 < 37	Semanas de gestação segundo o Dubowitz A termo e pré-termo respectivamente
Amamentação exclusiva até os 6 meses	6 meses e 1 ano	Categórica nominal dicotômica	Não Sim	Segundo meses de amamentação
Duração da amamentação	6 meses, 1 e 4 anos	Contínua	---	Segundo meses de amamentação
Escore Z peso/idade; peso/altura; altura (comprimento)/idade;	6 meses, 1, 4, 11, 15 anos	Contínua	---	Segundo curvas da OMS
Escore Z peso/idade; altura (comprimento)/idade; peso/ altura (comprimento)	6 meses, 1, 4, 11, 15 anos	Categórica ordinal	< -2 $-2 - 2$ > 2	Segundo curvas da OMS
Crescimento condicional	Peri-natal, 6 meses, 1,	Contínua	Períodos	Construída a partir dos resíduos padronizado dos

em escore Z altura/idade	4, 11 e 15 anos		1. 0 – 6 meses; 2. 6m – 1 ano; 3. 0 – 1 ano; 4. 1 – 4 anos; 5. 4 – 11 anos; 6. 11 – 15 anos;	ganhos em escore Z de altura/idade nos diferentes períodos. Primeiro calcula-se o valor predito, logo obtém-se a diferença com o observado ou resíduos e finalmente obtemos os resíduos padronizados. Estas variáveis assim construídas não apresentam colinearidade, pelo que, tem melhor comportamento na regressão linear ¹⁰⁴ .
Cor da pele	15 anos	Categórica nominal dicotômica	Branca Não branca	Segundo observado pelo entrevistador
Fumo do adolescente	11 e 15 anos	Categórica nominal dicotômica	Não Sim	Ter usado tabaco todos os dias no mês antes da entrevista
Uso de álcool pelo adolescente	11 e 15 anos	Categórica nominal	Não Sim	Segundo frequência de uso de álcool no mês antes da entrevista
Nível de atividade física	11 e 15 anos	Numérica contínua	---	Em minutos por semana no lazer
Idade da menarca	Aos 15 e 18 anos	Numérica discreta	---	Idade do primeiro sangramento menstrual em anos completos
Altura aos 18 anos	Aos 18 anos	Numérica contínua	---	Em centímetros
Peso aos 18 anos	Aos 18 anos	Numérica contínua	---	Em quilogramas
Índice de massa corporal aos 18 anos	Aos 18 anos	Numérica contínua	---	Peso (kg)/altura (m ²)
Paridade	18 anos	Numérica discreta	---	Número de filhos

Tempo que amamentou os filhos	18 anos	Numérica discreta	---	Tempo em meses que amamentou os filhos
Tempo usando anticoncepcional oral	18 anos	Numérica discreta	---	Tempo em anos usando anticoncepcional oral

6.7. Desfecho: Operacionalização.

Desfechos:

1. DMO (g/cm^2) no corpo todo (não inclui a cabeça), no colo do fêmur e na coluna lombar;
2. CMO (g) no corpo todo, no colo do fêmur e na coluna lombar;

Todos serão coletados e analisados de forma contínua, segundo o valor obtido pelo software do equipamento de DXA Lunar GE.

6.8. Tamanho da amostra e poder.

Tendo em vista que temos um número fixo de indivíduos na coorte, foi realizado um cálculo para saber qual a diferença de média da DMO e do CMO, estratificado por sexo, que o estudo seria capaz de detectar, com poder de 100, 90 e 80% e um nível $\alpha=0,05$. Para isto usamos o maior valor do desvio padrão do desfecho encontrado na literatura para a DMO (0,127) e para o CMO (500). Foram utilizadas as proporções reais que existem no banco de dados da coorte para cada categoria das principais variáveis de interesse. Na Tabela 4 são apresentados os resultados desses cálculos para homens e mulheres. Após a conclusão do estudo, serão obtidos os dados relacionados ao CMO e à DMO e será calculado o poder para detectar como significativas as diferenças encontradas.

Tabela 4. Diferenças de média de DMO e do CMO capazes de serem detectadas, segundo algumas das principais exposições. Coorte de 1993.

Variáveis	Mulheres			Homens		
	N	DMO* (poder)	CMO** (poder)	N	DMO*	CMO**
Fumo materno na gestação		0,095 (100)	96 (100)		0,033 (100)	98 (100)
Não	1733	0,017 (90)	54 (90)	1763	0,018 (90)	55 (90)
Sim	909	0,015 (80)	47 (80)	843	0,016 (80)	47 (80)
Baixo peso ao nascer		0,052 (100)	163 (100)		0,047 (100)	147 (100)
Não	2380	0,029 (90)	94 (90)	2358	0,026 (90)	82 (90)
Sim	226	0,025 (80)	80 (80)	284	0,023 (80)	71 (80)
Prematuridade (<37 s)		0,051 (100)	161 (100)		0,055 (100)	173 (100)
Não	2404	0,028 (90)	89 (90)	2407	0,031 (90)	97 (90)
Sim	238	0,024 (80)	77 (80)	199	0,027 (80)	84 (80)
Escore Z peso ao nascer <-2		0,049 (100)	155		0,046 (100)	145 (100)
Não	2386	0,029 (90)	86	2311	0,026 (90)	81 (90)
Sim	256	0,024 (80)	74	295	0,022 (80)	70 (80)
Escore Z comprimento/idade 6m <-2		0,080 (100)	247 (100)		0,078 (100)	242 (100)
Não	626	0,044 (90)	137 (90)	568	0,044 (90)	135 (90)
Sim	106	0,038 (80)	120 (80)	112	0,038 (80)	117 (80)
Escore Z comprimento/idade 1a <-2		0,090 (100)	283 (100)		0,080 (100)	250 (100)
Não	631	0,050 (90)	159 (90)	548	0,045 (90)	139 (90)
Sim	77	0,044 (80)	136 (80)	105	0,038 (80)	120 (80)

Escore Z altura/idade 4a <-2		0,114 (100)	358 (100)		0,115 (100)	360 (100)
Não	604	0,065 (90)	200 (90)	548	0,064 (90)	202 (90)
Sim	46	0,058 (80)	173 (80)	46	0,056 (80)	174 (80)
Escore Z altura/idade 11a <-2						
Não	2163	0,079 (100)	247 (100)		0,097 (100)	304 (100)
Sim	94	0,045 (90)	139 (90)	2124	0,054 (90)	171 (90)
		0,038 (80)	119 (80)	61	0,047 (80)	147 (80)
Escore Z altura/idade 15a <-2						
Não	2030	0,096 (100)	300 (100)	1932	0,096 (100)	282 (100)
Sim	63	0,053 (90)	168 (90)	71	0,051 (90)	158 (90)
		0,046 (80)	145 (80)		0,046 (80)	137 (80)

* para a densidade mineral óssea usou-se um valor do desvio padrão de 0,127.

** para o conteúdo mineral ósseo usou-se um valor do desvio padrão de 400.

7. Coleta de dados.

Os dados a serem utilizados como exposições no presente projeto encontram-se disponíveis no banco de dados da coorte de 1993 e foram coletados nos diferentes acompanhamentos anteriores. Os desfechos serão coletados no acompanhamento de 2011, quando os participantes apresentarão 18 anos de idade. Detalhes da coleta de dados estão sendo discutidos e serão definidos posteriormente.

8. Instrumentos utilizados previamente.

No Anexo 1 estão apresentadas as perguntas nos diferentes acompanhamentos e que serão utilizadas no presente trabalho.

9. Logística do trabalho de campo para a coleta do desfecho no próximo acompanhamento.

O início do trabalho de campo está previsto para a segunda metade de 2011, com duração aproximada de seis a oito meses. Os indivíduos participantes do estudo serão localizados através do cadastro de endereços residenciais e de telefones obtidos nos acompanhamentos anteriores. Realizar-se-á também, previamente ao início de campo, um censo na cidade, que permitirá localizar participantes. Os participantes homens serão localizados também mediante o alistamento para o serviço militar.

A coleta de dados será realizada em um prédio anexo à atual sede do Centro de Pesquisas em Saúde Amílcar Gigante - Central de Medidas. Os participantes e suas mães (ou responsáveis) responderão a um questionário e serão coletadas a densidade e o conteúdo mineral ósseo mediante DXA. A medição será realizada por um técnico treinado previamente.

10. Questões éticas.

O presente projeto será submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas. Os dados pessoais dos participantes da pesquisa serão mantidos em sigilo. Será explicado para todos os participantes e para seus familiares (mãe ou acompanhante), que a participação no estudo não representa risco moral, nem biológico, nem contra a saúde.

Será ainda requerido consentimento por escrito dos pais ou responsáveis, para aqueles menores de 18 anos, e do próprio adolescente quando for maior de 18.

11. Processamento de dados.

Os dados coletados pelos PDA serão descarregados como pequenos bancos e depois unidos. Posteriormente, unir-se-á a este banco os dados procedentes do *software* do DXA.

As análises serão realizadas com o programa estatístico STATA 11.

12. Análise estatística.

Todas as análises serão estratificadas por sexo. Será avaliada primeiramente a normalidade dos desfechos (histograma de freqüências, curtose, assimetria, coeficiente de variação). A análise descritiva mostrará as médias, os desvios-padrões e os intervalos de confiança das variáveis contínuas. No caso das variáveis categóricas examinaremos as proporções das diferentes categorias de cada variável. Posteriormente, realizaremos os cruzamentos bi-variados entre os desfechos e as diferentes variáveis exploratórias. Para variáveis contínuas usaremos a correlação de Pearson e para as categóricas, o teste-t ou a ANOVA para comparação de médias. Sempre será analisada previamente a homogeneidade da variância, mediante o uso do teste de Bartlett. Existindo heterogeneidade (teste de Bartlett significativo) serão usados os correspondentes testes não-paramétricos.

Finalmente, executaremos a regressão linear simples (análise bruta) e ajustada, segundo modelo hierárquico. Entrarão na análise de regressão todas as variáveis pertencentes a um mesmo nível. Logo serão removidas uma por uma, aquelas variáveis que apresentarem valores $p \geq 0,2$. Todas as que apresentem valor $p < 0,2$ ficaram no modelo para ajuste como possíveis fatores de confusão.

Tanto as análises bivariadas como as multivariáveis envolvendo exposições aos 6 meses, 1 e 4 anos serão ponderadas devido ao fato de que

nestes acompanhamentos selecionamos uma amostra sistemática de 20% da coorte original, mas incluímos todos os nascidos com baixo peso ao nascer (ou seja, os de baixo peso estão sobre-representados na amostra e, por isto, a necessidade de ponderação).

12.1. Modelo de análise.

Seguiremos dois modelos de análise distintos, visando dar conta dos objetivos do presente projeto. Nas Figuras 3 e 4 apresentam-se cada um deles, para os artigos 2 e 3, respectivamente. Os níveis superiores determinam os inferiores com os possíveis fatores de confusão em letras itálicas e sublinhadas.

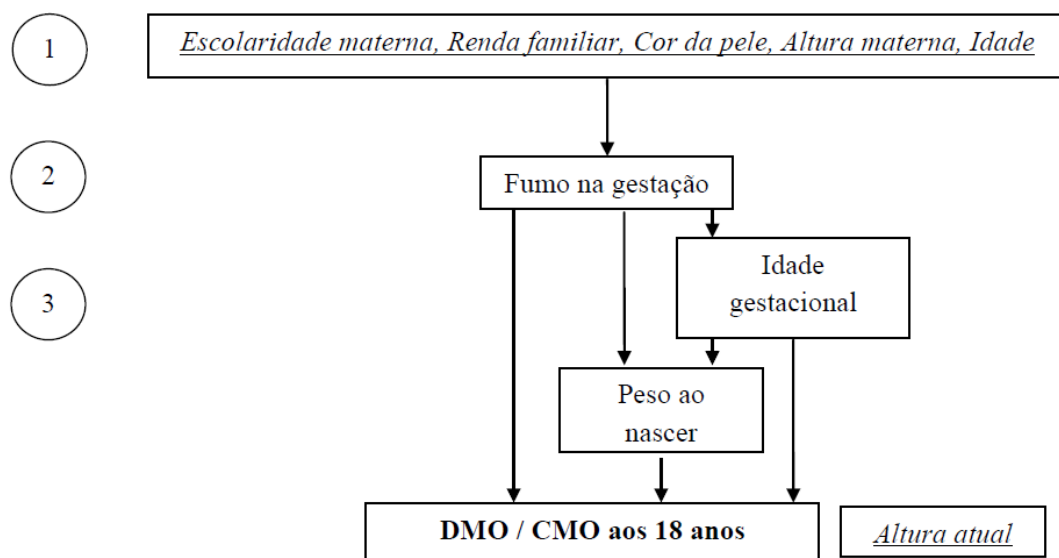


Figura 3. Modelo de análise para o objetivo de número 1 (Artigo 2). As variáveis em itálico e sublinhadas são possíveis fatores de confusão.

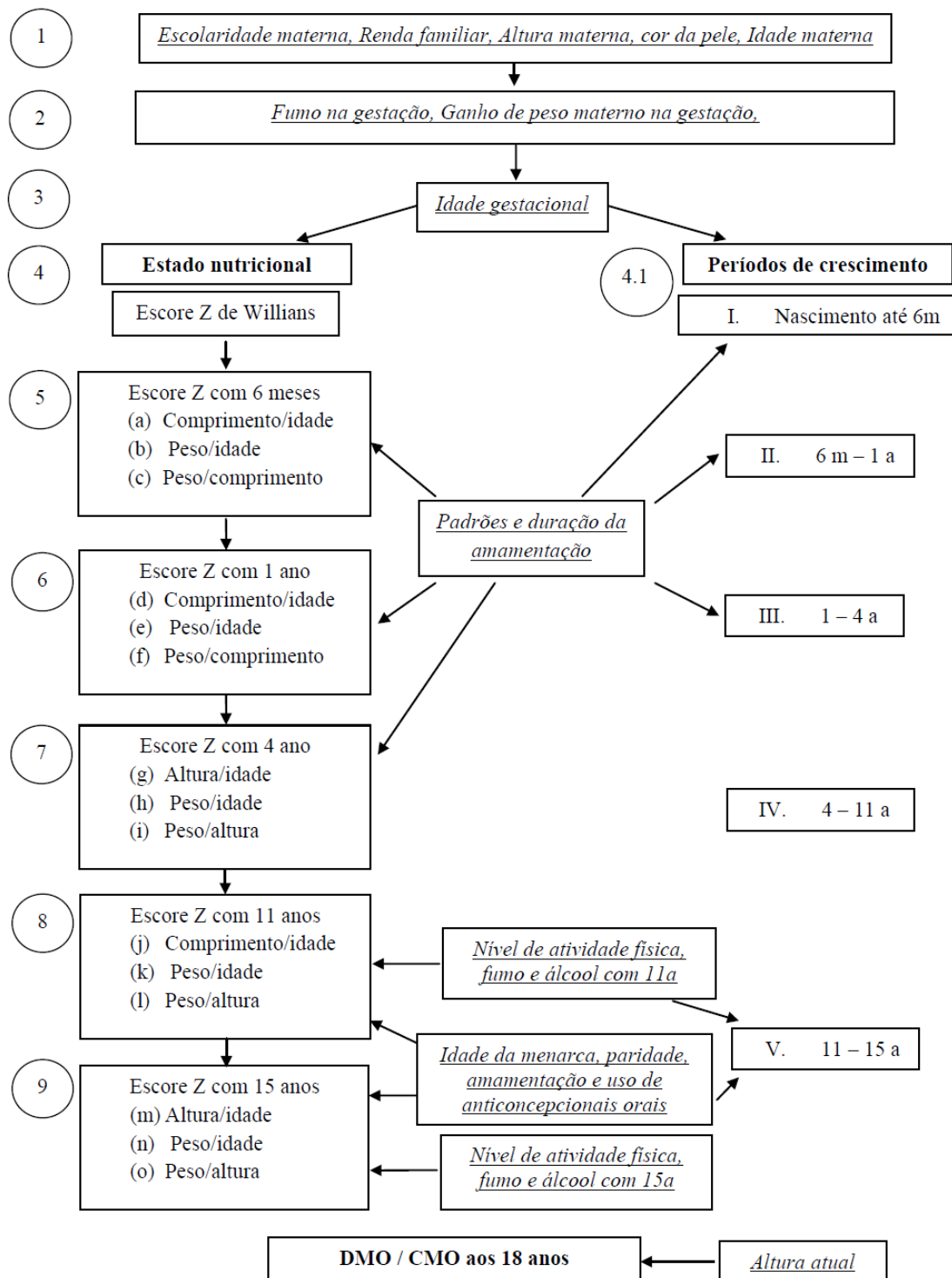


Figura 4. Modelo de análise para o objetivo de número 2 (Artigo 3). As variáveis sublinhadas e em itálico são possíveis fatores de confusão. No caso do nível 4.1, cada período de crescimento será ajustado para os níveis 1, 2 e 3, mas não entre eles. Esses períodos representam crescimento condicional em escore-Z de altura para idade.

13. Cronograma.

	2009		2010				2011				2012				2113	
	Trimestres															
Tarefas	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2
Revisão da literatura																
Elaboração do projeto																
Defesa do projeto																
Trabalho de campo																
Preparação do banco																
Análise de dados																
Elaboração do volume																
Artigo 1 (Revisão)																
Artigo 2																
Artigo 3																
Defesa																

14. Divulgação dos Resultados.

A divulgação dos resultados do estudo será através dos artigos propostos no início do projeto e a redação de uma nota para a imprensa local.

15. Financiamento.

O presente projeto é desenvolvido como parte de um programa financiado pela *Wellcome Trust Foundation* para a formação de pesquisadores de países em desenvolvimento, junto ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia do Departamento de Medicina Social, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL).

O estudo de coorte de nascimentos, Pelotas 1993 é apoiado pela fundação Wellcome Trust. As fases iniciais do estudo de coorte foram financiadas pela União Européia, pelo Programa Nacional para Centros de Excelência (PRONEX), pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pelo Ministério da Saúde do Brasil.

16. Bibliografia.

- 1 Schlusser MM, de Castro JA, Kac G, da Silva AA, Cardoso VC, Bettiol H, et al. Birth weight and bone mass in young adults from Brazil. *Bone*. Apr;46(4):957-63.
- 2 Harvey NC, Robinson SM, Crozier SR, Marriott LD, Gale CR, Cole ZA, et al. Breast-feeding and adherence to infant feeding guidelines do not influence bone mass at age 4 years. *The British journal of nutrition*. 2009 Sep;102(6):915-20.
- 3 Hovi P, Andersson S, Jarvenpaa AL, Eriksson JG, Strang-Karlsson S, Kajantie E, et al. Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight: a cohort study. *PLoS medicine*. 2009 Aug;6(8):e1000135.
- 4 Moinuddin MM, Jameson KA, Syddall HE, Sayer AA, Martin HJ, Robinson S, et al. Cigarette smoking, birthweight and osteoporosis in adulthood: results from the hertfordshire cohort study. *The open rheumatology journal*. 2008;2:33-7.
- 5 Jensen RB, Vielwerth S, Frystyk J, Veldhuis J, Larsen T, Molgaard C, et al. Fetal growth velocity, size in early life and adolescence, and prediction of bone mass: association to the GH-IGF axis. *J Bone Miner Res*. 2008 Mar;23(3):439-46.
- 6 Clark EM, Ness A, Tobias JH. Social position affects bone mass in childhood through opposing actions on height and weight. *J Bone Miner Res*. 2005 Dec;20(12):2082-9.
- 7 Laitinen J, Kiukaanniemi K, Heikkinen J, Koiranen M, Nieminen P, Sovio U, et al. Body size from birth to adulthood and bone mineral content and density at 31 years of age: results from the northern Finland 1966 birth cohort study. *Osteoporos Int*. 2005 Nov;16(11):1417-24.
- 8 Pearce MS, Birrell FN, Francis RM, Rawlings DJ, Tuck SP, Parker L. Lifecourse study of bone health at age 49-51 years: the Newcastle thousand families cohort study. *Journal of epidemiology and community health*. 2005 Jun;59(6):475-80.
- 9 te Velde SJ, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC. Birth weight and musculoskeletal health in 36-year-old men and women: results from the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Osteoporos Int*. 2004 May;15(5):382-8.
- 10 Dennison EM, Arden NK, Keen RW, Syddall H, Day IN, Spector TD, et al. Birthweight, vitamin D receptor genotype and the programming of osteoporosis. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2001 Jul;15(3):211-9.
- 11 Gale CR, Martyn CN, Kellingray S, Eastell R, Cooper C. Intrauterine programming of adult body composition. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001 Jan;86(1):267-72.
- 12 Jones G, Dwyer T. Birth weight, birth length, and bone density in prepubertal children: evidence for an association that may be mediated by genetic factors. *Calcified tissue international*. 2000 Oct;67(4):304-8.
- 13 Jones G, Riley M, Dwyer T. Breastfeeding in early life and bone mass in prepubertal children: a longitudinal study. *Osteoporos Int*. 2000;11(2):146-52.
- 14 Maynard LM, Guo SS, Chumlea WC, Roche AF, Wisemandle WA, Zeller CM, et al. Total-body and regional bone mineral content and areal bone mineral density in children aged 8-18 y: the Fels Longitudinal Study. *The American journal of clinical nutrition*. 1998 Nov;68(5):1111-7.
- 15 Dorn LD, Susman EJ, Pabst S, Huang B, Kalkwarf H, Grimes S. Association of depressive symptoms and anxiety with bone mass and density in ever-smoking and never-smoking adolescent girls. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2008 Dec;162(12):1181-8.
- 16 Drake AJ, 3rd, Armstrong DW, 3rd, Shakir KM. Bone mineral density and total body bone mineral content in 18- to 22-year-old women. *Bone*. 2004 Jun;34(6):1037-43.

- 17 Armstrong DW, 3rd, Shakir KM, Drake AJ, 3rd. Dual X-ray absorptiometry total body bone mineral content and bone mineral density in 18- to 22-year-old caucasian men. *Bone*. 2000 Dec;27(6):835-9.
- 18 Bratteb LE, Samuelson G, Sandhagen B, Mallmin H, Lantz H, Sjostrom L. Whole-body mineral measurements in Swedish adolescents at 17 years compared to 15 years of age. *Acta Paediatr*. 2002;91(10):1031-8.
- 19 Lantz H, Bratteby LE, Fors H, Sandhagen B, Sjostrom L, Samuelson G. Body composition in a cohort of Swedish adolescents aged 15, 17 and 20.5 years. *Acta Paediatr*. 2008 Dec;97(12):1691-7.
- 20 Rourke KM, Brehm BJ, Cassell C, Sethuraman G. Effect of weight change on bone mass in female adolescents. *Journal of the American Dietetic Association*. 2003 Mar;103(3):369-72.
- 21 Barker DJ. The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest*. 1995 Jul;25(7):457-63.
- 22 Barker DJ. The developmental origins of well-being. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2004 Sep 29;359(1449):1359-66.
- 23 De Stavola BL, dos Santos Silva I, McCormack V, Hardy RJ, Kuh DJ, Wadsworth ME. Childhood growth and breast cancer. *Am J Epidemiol*. 2004 Apr 1;159(7):671-82.
- 24 Gigante DP, Horta BL, Lima RC, Barros FC, Victora CG. Early life factors are determinants of female height at age 19 years in a population-based birth cohort (Pelotas, Brazil). *The Journal of nutrition*. 2006 Feb;136(2):473-8.
- 25 Horta BL, Barros FC, Victora CG, Cole TJ. Early and late growth and blood pressure in adolescence. *Journal of epidemiology and community health*. 2003 Mar;57(3):226-30.
- 26 Kuh D, Ben-Shlomo Y, Lynch J, Hallqvist J, Power C. Life course epidemiology. *Journal of epidemiology and community health*. 2003 October 1, 2003;57(10):778-83.
- 27 Lucas A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp*. 1991;156:38-50; discussion -5.
- 28 Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life--a systematic review. *Obes Rev*. 2005 May;6(2):143-54.
- 29 Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res*. 2003 Apr;11(4):496-506.
- 30 Sayer AA, Syddall HE, Dennison EM, Gilbody HJ, Duggleby SL, Cooper C, et al. Birth weight, weight at 1 y of age, and body composition in older men: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2004 Jul;80(1):199-203.
- 31 Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*. 2008 Jan 26;371(9609):340-57.
- 32 Kuh D, Bassey J, Hardy R, Aihie Sayer A, Wadsworth M, Cooper C. Birth weight, childhood size, and muscle strength in adult life: evidence from a birth cohort study. *Am J Epidemiol*. 2002 Oct 1;156(7):627-33.
- 33 Kuh D, Hardy R, Butterworth S, Okell L, Wadsworth M, Cooper C, et al. Developmental origins of midlife grip strength: findings from a birth cohort study. *The journals of gerontology*. 2006 Jul;61(7):702-6.
- 34 Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease-the hypothesis revisited. *BMJ (Clinical research ed)*. 1999 Jul 24;319(7204):245-9.
- 35 Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction*. 2004 May;127(5):515-26.
- 36 Dunger DB, Ahmed ML, Ong KK. Early and late weight gain and the timing of puberty. *Mol Cell Endocrinol*. 2006 Jul 3.

- 37 Cooper C, Westlake S, Harvey N, Javaid K, Dennison E, Hanson M. Review: developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* 2006;17(3):337-47.
- 38 Javaid MK, Lekamwasam S, Clark J, Dennison EM, Syddall HE, Loveridge N, et al. Infant growth influences proximal femoral geometry in adulthood. *J Bone Miner Res.* 2006 Apr;21(4):508-12.
- 39 Vidulich L, Norris SA, Cameron N, Pettifor JM. Infant programming of bone size and bone mass in 10-year-old black and white South African children. *Paediatric and perinatal epidemiology.* 2007 Jul;21(4):354-62.
- 40 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. *Journal of bone and mineral metabolism.* 2006;24(3):235-42.
- 41 Sayer AA, Syddall HE, Gilbody HJ, Dennison EM, Cooper C. Does sarcopenia originate in early life? Findings from the Hertfordshire cohort study. *The journals of gerontology.* 2004 Sep;59(9):M930-4.
- 42 Cooper C, Walker-Bone K, Arden N, Dennison E. Novel insights into the pathogenesis of osteoporosis: the role of intrauterine programming. *Rheumatology (Oxford, England).* 2000 Dec;39(12):1312-5.
- 43 Cooper C, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C, Tuomilehto J, Barker DJ. Maternal height, childhood growth and risk of hip fracture in later life: a longitudinal study. *Osteoporos Int.* 2001;12(8):623-9.
- 44 Winsloe C, Earl S, Dennison EM, Cooper C, Harvey NC. Early life factors in the pathogenesis of osteoporosis. *Current osteoporosis reports.* 2009 Dec;7(4):140-4.
- 45 Cheng S, Volgyi E, Tylavsky FA, Lyytikainen A, Tormakangas T, Xu L, et al. Trait-specific tracking and determinants of body composition: a 7-year follow-up study of pubertal growth in girls. *BMC medicine.* 2009;7:5.
- 46 Mussolino ME, Gillum RF. Low bone mineral density and mortality in men and women: the Third National Health and Nutrition Examination Survey linked mortality file. *Annals of epidemiology.* 2008 Nov;18(11):847-50.
- 47 Cooper C, Cawley M, Bhalla A, Egger P, Ring F, Morton L, et al. Childhood growth, physical activity, and peak bone mass in women. *J Bone Miner Res.* 1995 Jun;10(6):940-7.
- 48 Avila-Diaz M, Flores-Huerta S, Martinez-Muniz I, Amato D. 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.* 2001 Jul-Aug;32(4):288-92.
- 49 Beltrand J, Alison M, Nicolescu R, Verkauskiene R, Deghmoun S, Sibony O, et al. Bone mineral content at birth is determined both by birth weight and fetal growth pattern. *Pediatric research.* 2008 Jul;64(1):86-90.
- 50 Fewtrell MS, Williams JE, Singhal A, Murgatroyd PR, Fuller N, Lucas A. Early diet and peak bone mass: 20 year follow-up of a randomized trial of early diet in infants born preterm. *Bone.* 2009 Jul;45(1):142-9.
- 51 De Curtis M, Pieltain C, Rigo J. Body composition in preterm infants fed standard term or enriched formula after hospital discharge. *European journal of nutrition.* 2002 Aug;41(4):177-82.
- 52 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 Aug;21(8):1175-86.
- 53 Bowden LS, Jones CJ, Ryan SW. Bone mineralisation in ex-preterm infants aged 8 years. *European journal of pediatrics.* 1999 Aug;158(8):658-61.
- 54 Gianni ML, Mora S, Roggero P, Mosca F. Quantitative ultrasound and dual-energy x ray absorptiometry in bone status assessment of ex-preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008 Mar;93(2):F146-7.

- 55 Lapillonne A, Salle BL, Glorieux FH, Claris O. Bone mineralization and growth are enhanced in preterm infants fed an isocaloric, nutrient-enriched preterm formula through term. *The American journal of clinical nutrition*. 2004 Dec;80(6):1595-603.
- 56 Namgung R, Tsang RC. Factors affecting newborn bone mineral content: in utero effects on newborn bone mineralization. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2000 Feb;59(1):55-63.
- 57 Prentice A. Micronutrients and the bone mineral content of the mother, fetus and newborn. *The Journal of nutrition*. 2003 May;133(5 Suppl 2):1693S-9S.
- 58 Ganpule A, Yajnik CS, Fall CH, Rao S, Fisher DJ, Kanade A, et al. Bone mass in Indian children--relationships to maternal nutritional status and diet during pregnancy: the Pune Maternal Nutrition Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006 Aug;91(8):2994-3001.
- 59 Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet*. 2006 Jan 7;367(9504):36-43.
- 60 Tobias JH, Steer CD, Emmett PM, Tonkin RJ, Cooper C, Ness AR. Bone mass in childhood is related to maternal diet in pregnancy. *Osteoporos Int*. 2005 Dec;16(12):1731-41.
- 61 Jones G, Riley MD, Dwyer T. Maternal diet during pregnancy is associated with bone mineral density in children: a longitudinal study. *European journal of clinical nutrition*. 2000 Oct;54(10):749-56.
- 62 Sayers A, Tobias JH. Estimated maternal ultraviolet B exposure levels in pregnancy influence skeletal development of the child. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009 Mar;94(3):765-71.
- 63 de Bono S, Laskey MA, Ceesay M, Mendy M, Prentice A. Influence of birth weight on peripheral bone in young Gambian adults: a pQCT study. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2007 Jan-Mar;7(1):82.
- 64 Fewtrell, Prentice A, Cole TJ, Lucas A. Effects of growth during infancy and childhood on bone mineralization and turnover in preterm children aged 8-12 years. *Acta Paediatr*. 2000 Feb;89(2):148-53.
- 65 Ichiba H, Hirai C, Fujimaru M, Shintaku H, Yamano T, Funato M. Measurement of bone mineral density of lumbar spine and whole body in low-birth-weight infants: comparison of two methods. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2001;19(1):52-5.
- 66 Oliver H, Jameson KA, Sayer AA, Cooper C, Dennison EM. Growth in early life predicts bone strength in late adulthood: the Hertfordshire Cohort Study. *Bone*. 2007 Sep;41(3):400-5.
- 67 Clark EM, Ness AR, Bishop NJ, Tobias JH. Association between bone mass and fractures in children: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res*. 2006 Sep;21(9):1489-95.
- 68 Lehtonen-Veromaa MK, Mottonen TT, Nuotio IO, Irfjala KM, Leino AE, Viikari JS. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *The American journal of clinical nutrition*. 2002 Dec;76(6):1446-53.
- 69 Matkovic V, Landoll JD, Badenhop-Stevens NE, Ha EY, Crncevic-Orlic Z, Li B, et al. Nutrition influences skeletal development from childhood to adulthood: a study of hip, spine, and forearm in adolescent females. *The Journal of nutrition*. 2004 Mar;134(3):701S-5S.
- 70 Moore LL, Bradlee ML, Gao D, Singer MR. Effects of average childhood dairy intake on adolescent bone health. *The Journal of pediatrics*. 2008 Nov;153(5):667-73.
- 71 Vatanparast H, Baxter-Jones A, Faulkner RA, Bailey DA, Whiting SJ. Positive effects of vegetable and fruit consumption and calcium intake on bone mineral accrual in boys during growth from childhood to adolescence: the University of

- Saskatchewan Pediatric Bone Mineral Accrual Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2005 Sep;82(3):700-6.
- 72 Tobias JH, Steer CD, Mattocks CG, Riddoch C, Ness AR. Habitual levels of physical activity influence bone mass in 11-year-old children from the United Kingdom: findings from a large population-based cohort. *J Bone Miner Res*. 2007 Jan;22(1):101-9.
 - 73 Vicente-Rodriguez G, Ara I, Perez-Gomez J, Dorado C, Calbet JA. Muscular development and physical activity as major determinants of femoral bone mass acquisition during growth. *British journal of sports medicine*. 2005 Sep;39(9):611-6.
 - 74 Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 16 ed. New York: McGraw-Hill 2002.
 - 75 Baroncelli GI, Saggese G. Critical ages and stages of puberty in the accumulation of spinal and femoral bone mass: the validity of bone mass measurements. *Hormone research*. 2000;54 Suppl 1:2-8.
 - 76 Weiler HA, Yuen CK, Seshia MM. Growth and bone mineralization of young adults weighing less than 1500 g at birth. *Early human development*. 2002 Apr;67(1-2):101-12.
 - 77 Hasselstrom H, Karlsson KM, Hansen SE, Gronfeldt V, Froberg K, Andersen LB. Sex differences in bone size and bone mineral density exist before puberty. The Copenhagen School Child Intervention Study (CoSCIS). *Calcified tissue international*. 2006 Jul;79(1):7-14.
 - 78 Hasselstrom HA, Karlsson MK, Hansen SE, Gronfeldt V, Froberg K, Andersen LB. A 3-year physical activity intervention program increases the gain in bone mineral and bone width in prepubertal girls but not boys: the prospective copenhagen school child interventions study (CoSCIS). *Calcified tissue international*. 2008 Oct;83(4):243-50.
 - 79 Cvijetic S, Korsic M. Apparent bone mineral density estimated from DXA in healthy men and women. *Osteoporos Int*. 2004 Apr;15(4):295-300.
 - 80 Cameron N, Wright MM, Griffiths PL, Norris SA, Pettifor JM. Stunting at 2 years in relation to body composition at 9 years in African urban children. *Obes Res*. 2005 Jan;13(1):131-6.
 - 81 Kuroda T, Onoe Y, Miyabara Y, Yoshikata R, Orito S, Ishitani K, et al. Influence of maternal genetic and lifestyle factors on bone mineral density in adolescent daughters: a cohort study in 387 Japanese daughter-mother pairs. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2009;27(3):379-85.
 - 82 Petit MA, Beck TJ, Hughes JM, Lin HM, Bentley C, Lloyd T. Proximal femur mechanical adaptation to weight gain in late adolescence: a six-year longitudinal study. *J Bone Miner Res*. 2008 Feb;23(2):180-8.
 - 83 Antoniadou L, MacGregor AJ, Andrew T, Spector TD. Association of birth weight with osteoporosis and osteoarthritis in adult twins. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2003 Jun;42(6):791-6.
 - 84 Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiological reviews*. 2000 Apr;80(2):649-80.
 - 85 Guglielmi G, Diacinti D, van Kuijk C, Aparisi F, Krestan C, Adams JE, et al. Vertebral morphometry: current methods and recent advances. *European radiology*. 2008 Jul;18(7):1484-96.
 - 86 Njeh CF, Fuerst T, Hans D, Blake GM, Genant HK. Radiation exposure in bone mineral density assessment. *Appl Radiat Isot*. 1999 Jan;50(1):215-36.
 - 87 Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *Jama*. 2002 Oct 16;288(15):1889-97.
 - 88 Blake GM, Fogelman I. Technical principles of dual energy x-ray absorptiometry. *Seminars in nuclear medicine*. 1997 Jul;27(3):210-28.
 - 89 Cole ZA, Dennison EM, Cooper C. The impact of methods for estimating bone health and the global burden of bone disease. *Salud publica de Mexico*. 2009;51 Suppl 1:S38-45.

- 90 Ewald DP, Eisman JA, Ewald BD, Winzenberg TM, Seibel MJ, Ebeling PR, et al. Population rates of bone densitometry use in Australia, 2001-2005, by sex and rural versus urban location. *The Medical journal of Australia*. 2009 Feb 2;190(3):126-8.
- 91 Bauer JS, Link TM. Advances in osteoporosis imaging. *European journal of radiology*. 2009 Sep;71(3):440-9.
- 92 Kull M, Kallikorm R, Lember M. Bone mineral density reference range in Estonia: a comparison with the standard database (NHANES III). *J Clin Densitom*. 2009 Oct-Dec;12(4):468-74.
- 93 Brandao CM, Camargos BM, Zerbini CA, Plapler PG, Mendonca LM, Albergaria BH, et al. [2008 official positions of the Brazilian Society for Clinical Densitometry--SBDens]. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2009 Feb;53(1):107-12.
- 94 Blake GM, Fogelman I. Interpretation of bone densitometry studies. *Seminars in nuclear medicine*. 1997 Jul;27(3):248-60.
- 95 Holroyd C, Cooper C, Dennison E. Epidemiology of osteoporosis. *Best practice & research*. 2008 Oct;22(5):671-85.
- 96 Bonnick SL. Current controversies in bone densitometry. *Current opinion in rheumatology*. 2002 Jul;14(4):416-20.
- 97 Kaptoge S, da Silva JA, Brixen K, Reid DM, Kroger H, Nielsen TL, et al. Geographical variation in DXA bone mineral density in young European men and women. Results from the Network in Europe on Male Osteoporosis (NEMO) study. *Bone*. 2008 Aug;43(2):332-9.
- 98 Kaptoge S, Reid DM, Scheidt-Nave C, Poor G, Pols HA, Khaw KT, et al. Geographic and other determinants of BMD change in European men and women at the hip and spine. a population-based study from the Network in Europe for Male Osteoporosis (NEMO). *Bone*. 2007 Mar;40(3):662-73.
- 99 Emaus N, Omsland TK, Ahmed LA, Grimnes G, Sneve M, Berntsen GK. Bone mineral density at the hip in Norwegian women and men--prevalence of osteoporosis depends on chosen references: the Tromso Study. *European journal of epidemiology*. 2009;24(6):321-8.
- 100 Sahli H, Testouri N, Chihaoui MB, Salah AH, Cheour E, Meddeb N, et al. Bone mineral density in healthy Tunisian women. *Maturitas*. 2009 Jul 20;63(3):227-32.
- 101 Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2005 Mar;16 Suppl 2:S3-7.
- 102 Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet*. 2002 Jan 26;359(9303):341-5.
- 103 Victora CG, Araujo CL, Menezes AM, Hallal PC, Vieira Mde F, Neutzling MB, et al. Methodological aspects of the 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Revista de saude publica*. 2006 Feb;40(1):39-46.
- 104 Keijzer-Veen MG, Euser AM, van Montfoort N, Dekker FW, Vandenbroucke JP, Van Houwelingen HC. A regression model with unexplained residuals was preferred in the analysis of the fetal origins of adult diseases hypothesis. *Journal of clinical epidemiology*. 2005 Dec;58(12):1320-4.

Relatório do trabalho de campo

O relatório oficial final estará disponibilizado no endereço eletrônico

www.epidemio-ufpel.org.br

1. Breve resenha da coorte de nascimento de Pelotas, 1993. Acompanhamentos 1993 – 2008.

As Figuras 1 e 2 representam um breve resumo dos acompanhamentos e amostragens realizadas na coorte até o ano de 2011. As mesmas foram tomadas da apresentação oficial da coorte de 93 elaborada no ano 2010.

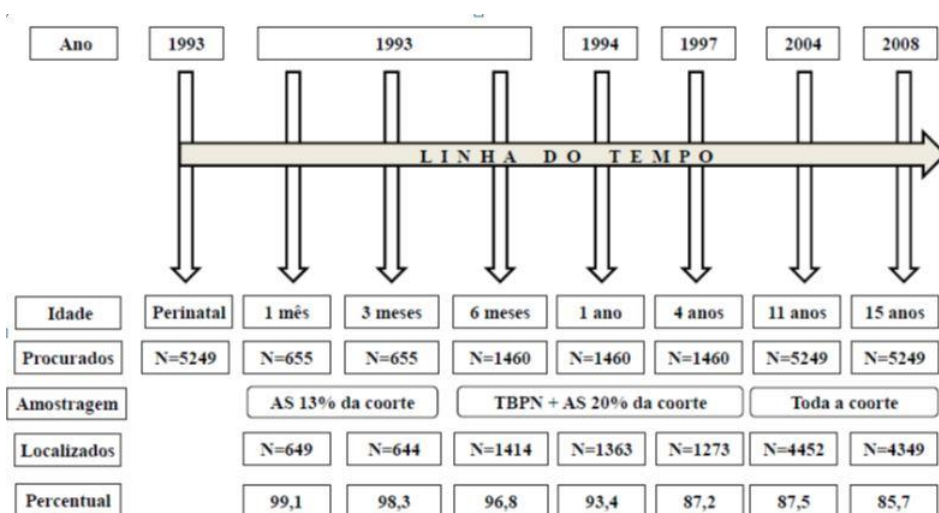


Figura 1. Principais acompanhamentos da coorte de 93 ao longo do tempo.

AS – Amostra sistemática; TBPN – Todos com baixo peso ao nascer

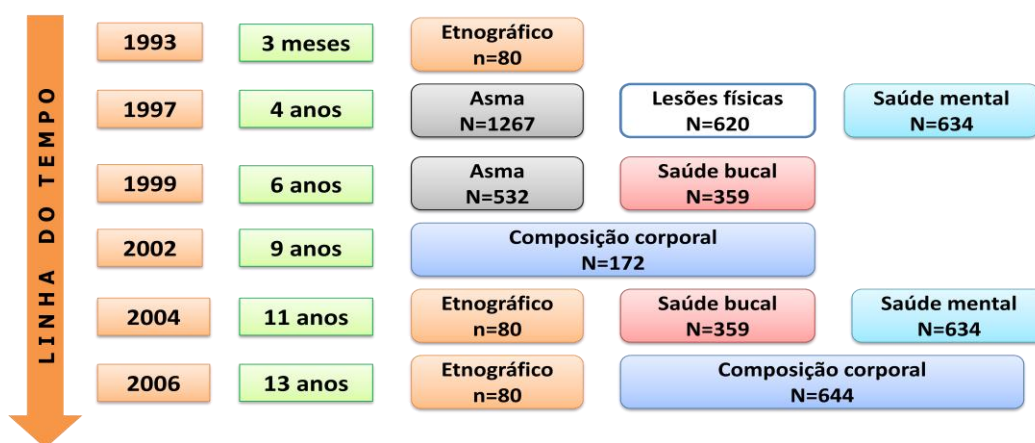


Figura 2. Sub estudos da coorte de nascimentos de 1993.

No ano de 1993, todos os nascidos vivos e cujas famílias residiam na zona urbana do município de Pelotas, foram convidados para participarem do estudo cujo objetivo era avaliar a saúde dos participantes. Foram realizadas visitas diárias às cinco maternidades da cidade de primeiro de janeiro a 31 de

dezembro daquele ano. As mães responderam um questionário contendo informações demográficas, socioeconômicas, reprodutivas, comportamentais, assistência médica e morbidade da família. Foram coletados também dados do recém-nascido.

Dos 5.304 nascimentos, ocorreram 55 óbitos, e houve 16 recusas. Finalmente foram enrolados na fase perinatal do estudo 5.249 nascidos vivos. Subamostras de crianças desta coorte foram visitadas com um mês, três e seis meses e com um, quatro, seis e nove anos de idade. Nos anos de 2004 (11 anos), 2008 (15 anos) e 2011 (18 anos) todos os membros da coorte foram procurados para um novo acompanhamento.

1.1 Acompanhamento dos 18 anos (2011-12).

Em 2011, quando os participantes da coorte completavam 18 anos, planejou-se um novo acompanhamento, cujo projeto intitulou-se “Influências precoces e contemporâneas sobre a composição corporal, capital humano, saúde mental e precursores de doenças crônicas complexas na Coorte de Nascimentos de 1993, em Pelotas, RS”. Uma cópia do documento de aprovação do comitê de ética em pesquisa da UFPEL para o acompanhamento dos 18 anos apresenta-se no Anexo 2.

As informações oferecidas no presente volume foram extraídas do relatório de trabalho de campo elaborado pela equipe que participou do campo e liderados pelas pesquisadoras Helen Gonçalves e Maria Cecília Assunção, assim como pela doutoranda Bruna Schneider.

1.2 Atividades na preparação do trabalho de campo.

Diversas estratégias de busca foram adotadas para localizar os participantes do estudo. Dentre elas:

- Atualização do banco de endereços dos 15 anos: a partir dos dados coletados aos 15 anos, foram realizadas ligações telefônicas para atualização dos endereços e telefones obtidos no passado. Quatro bolsistas foram disponibilizados e treinados para realizar as atualizações de endereços.

- Alistamento Militar: entre os meses de janeiro a abril de 2011, os jovens nascidos em 1993 compareceram à Junta, para a obtenção do Certificado de Alistamento Militar. Duas assistentes de pesquisa foram contratadas e treinadas para receber os jovens no alistamento e identificar os nascidos em 1993, na zona urbana de Pelotas. Desta maneira foram identificados 78% dos membros masculinos da coorte.

- Quartel: em 2010, foi realizada por ocasião do exame médico obrigatório no quartel, durante o período de 11 de julho a 19 de agosto de 2010. Diariamente, um doutorando e a assistente chegavam ao quartel para folders para os jovens da coorte agendados no AM para aquele dia. No quartel, os jovens eram reunidos em um só local e convidados a sentarem e ouvirem a assistente discorrer sobre o estudo. Nesta ocasião, os jovens eram avisados que seriam chamados para um novo acompanhamento através de um telefonema agendando o dia de seu comparecimento à clínica localizada junto ao CPE.

- Entrega de folders para as meninas: Quatro rastreadores foram contratados para se deslocarem até os endereços das meninas que constavam do banco de dados e entregarem o folder com a divulgação do acompanhamento de 2011-12.

1.3 Reuniões e organização do acompanhamento dos 18 anos da coorte de 1993.

A equipe da coorte iniciou o trabalho de organização e preparação do trabalho de campo, elaboração e testagem dos questionários em outubro de 2009. Semanalmente ou quinzenalmente, a equipe de pesquisadores e doutorandos envolvidos com a coorte de 1993 se reunia para a discussão dos temas a serem estudados no acompanhamento, variáveis a serem investigadas e discussão sobre a logística da coleta dos dados.

1.4 Testagem dos instrumentos. Estudos pré-piloto.

Os questionários tiveram sua primeira versão impressa e foram testados pelos doutorandos e membros colaboradores da coorte em vários jovens com idade semelhante aos adolescentes nascidos em 1993. O questionário geral foi elaborado na versão papel e, posteriormente, inserido no formato digital para ser aplicado através do uso de *Personal Digital Assistant* (PDAs), utilizando o software *Pendragon*. Um doutorando (Alexandre Emídio), juntamente com o grupo da informática do CPE, foi responsável por esta tarefa.

No dia 17 de junho de 2011 foi realizado um pré-piloto com o objetivo de testar as questões do questionário geral na versão PDA. Os doutorandos despenderam dois turnos no auditório e laboratório de informática do CPE para a aplicação do questionário geral, do questionário confidencial (impresso) e para o registro eletrônico do questionário de frequência alimentar (QFA). Compareceram ao CPE 27 jovens voluntários com idades entre 17 e 20 anos e que não faziam parte da coorte de nascidos em 1993. Esse processo se repetiria mais duas vezes: dias 13/07 e 01/08 com 13 e 10 jovens, respectivamente, com idade igual a anteriormente entrevistada.

1.5 Confeção das roupas para os exames de composição corporal.

Foi necessária a confecção de roupas justas especiais para a realização dos exames de composição corporal. O equipamento Bod Pod exigia o uso de roupas e toucas justas e o Photonic (scanner corporal) não permitia o uso de roupas de cor preta. Por isso, foram adquiridos conjuntos que consistiam em uma touca de borracha (de natação), um par de protetores de pés (propé em TNT) e um roupão descartável (roupão em TNT). As roupas confeccionadas especialmente para uso nos equipamentos foram: bermuda e blusa regata de elastano, em cor verde clara, com tamanhos P, M, G e XG.

2. Recrutamento e seleção de pessoal.

Nos meses de julho e agosto de 2011 ocorreu a seleção e recrutamento de pessoal para trabalhar no acompanhamento. Após análise dos currículos,

entrevista, disponibilidade de tempo e experiência com pesquisa foram selecionadas 52 pessoas. Destas foram selecionadas, 35 candidatos para participarem do treinamento do questionário geral, incluindo doze que também fizeram parte do treinamento da antropometria. As outras 17 pessoas pré-selecionadas foram chamadas apenas para o treinamento dos equipamentos de composição corporal. Para a antropometria e o questionário geral foram treinadas apenas mulheres, enquanto que para o treinamento dos equipamentos, alguns homens também foram incluídos.

3. Treinamentos.

O período de treinamento foi de 08/08 a 26/08 de 2011.

→ Questionário geral

Foi realizado, sob responsabilidade da pesquisadora Helen Gonçalves, entre os dias 15 e 19 de agosto de 2011 abrangendo um treinamento teórico-prático de aproximadamente 40 horas para a aplicação do questionário. O treinamento incluiu: (a) leitura de cada bloco do questionário geral e do manual de instruções; (b) aplicações simuladas entre as próprias candidatas; (c) entrevistas com adolescentes e mães não pertencentes à coorte de 1993 e (d) treinamento de uso do PDA. Ao final do treinamento, foi cedido um turno para as entrevistadoras estudarem o manual de instruções para a realização da prova de seleção.

→ Equipamentos (aparelhos) de composição corporal e espirometria.

No período de 22 a 26 de agosto de 2011 foram treinados os 17 candidatos designados para o treinamento dos equipamentos. O treinamento previa a capacitação de pessoal para manipular os seguintes equipamentos: photonic scanner, bod pod, DXA, ultrassom e espirômetro. O material utilizado para o treinamento dos técnicos operadores do DXA encontra-se no Anexo 3.

→A equipe selecionada para compor o quadro de pessoal do trabalho de campo na Clínica da coorte de 1993 é descrita no quadro abaixo.

FUNÇÃO	NÚMERO DE PESSOAS
Recepção	3
Fluxo área dos questionários	2
Fluxo área dos equipamentos	2
Entrevistadoras	8
Psicólogas	2
Monitora do QFA	2
DXA	2
Bod Pod	2
Photonic	2
Ultrassom de carótida	2
Espirometria	2
Coleta de sangue	2
Acelerometria	1
TOTAL	32

4. Estudo piloto.

No dia 3 de setembro de 2011 foi realizado o estudo piloto do acompanhamento 2011-12. A equipe foi dividida em dois grupos para que em um momento servissem de “jovens” para as entrevistas e exames corporais e, posteriormente, fossem os responsáveis pela coleta de dados. Essa estratégia permitiu estabelecer o fluxo a ser adotado (desde a chegada do jovem à clínica), leitura do TCLE, realização dos exames nos equipamentos e dos questionários e, principalmente, ajudou a estimar o tempo gasto para realização de todas as medidas.

5. Início do trabalho de campo.

O trabalho de campo teve início no dia 5 de setembro de 2011, no turno da manhã (8:00 horas) nas dependências do prédio B do CPE, na clínica do CPE.

6. Logística na Clínica do CPE.

O atendimento aos adolescentes foi realizado de segunda a sexta, em dois turnos de trabalho de seis horas corridas, os quais aconteciam das 8:00 às

14:00 (turno da manhã) e das 14:00 às 20:00 (turno da tarde). Aos sábados o período de atendimento era das 9.00 às 17.00 h.

Os adolescentes tinham sua visita agendada pelo telefone. Inicialmente foram agendados 16 adolescentes por dia, oito em cada turno de trabalho. Esse número foi sendo testado e foi aumentando gradativamente até chegar a 25 agendamentos por turno de trabalho, com o objetivo de que pelo menos 40 adolescentes visitassem a clínica por dia.

O jovem agendado, ao chegar na clínica, era atendido na recepção. O adolescente recebia um crachá previamente elaborado para usar durante todo o tempo que estivesse naquele local. Este crachá além de identificar o jovem, mostrava todos os locais pelos quais o adolescente deveria passar, garantindo desta forma que o acompanhado respondesse a todos os questionários e realizasse todos os exames previstos. Havia quatro cores de crachá. O crachá branco era o único que apontava que o jovem não fazia parte de nenhum subestudo.

Após a entrega do crachá, a recepcionista encaminhava o adolescente a entrevistadora que lia o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Ao final da leitura, no caso de ser menina, se ela mencionasse que estava grávida ou poderia estar não eram realizados os exames de composição corporal e deutério (se fizesse parte da subamostra). Ao final do TCLE constava uma lista com os procedimentos (questionários e exames) que seriam realizados na C93 e o jovem deveria marcar um “X” em todos aqueles itens que estivesse de acordo em fazer. Nos casos em que o adolescente tivesse dúvida sobre algum exame, a entrevistadora lia uma descrição padronizada sobre o que era realizado, que também estava afixada nas salas de exames. Se persistisse a dúvida ou o adolescente se recusasse ou relatasse possuir algum impedimento para a realização (critério de exclusão para determinado exame), o doutorando de plantão (cada turno um doutorando era escalado para dar suporte) era chamado para assinalar tal ocorrido no crachá ou reverter a recusa. Os seguintes códigos eram utilizados pelos doutorandos: R = recusa; G = grávida; PG = possível gravidez; CE = critério de exclusão.

Após assinatura do TCLE, o adolescente era conduzido para as responsáveis pelo fluxo da clínica as quais o encaminhava para as entrevistas ou para os equipamentos. A clínica ficou dividida em dois espaços, um para a aplicação dos questionários e outro para a realização de exames..

Na parte das entrevistas eram aplicados todos os instrumentos: questionário geral, questionário confidencial, QFA, M.I.N.I. e QI - WAIS. Na parte dos equipamentos eram realizados os seguintes exames: pletismografia (BodPod), densitometria (DXA), avaliação das dimensões corporais (Photonic Scanner), espirometria, ultrassom de carótidas, coleta de sangue, antropometria e pressão arterial.

7. Fluxo dos exames.

O membro da coorte era conduzido até um vestiário para trocar sua roupa por aquela apropriada para os exames. Era necessária a retirada de qualquer objeto de metal para a realização dos exames de composição corporal. Com a troca de roupa, os/as jovens deixavam seus pertences em armários com cadeados e percorriam todos os exames de posse da sua chave. Durante o *fluxo* na parte dos equipamentos alguns pré-requisitos foram seguidos.

BodPod. Era o aparelho com maior prioridade. Nessa estação era medida a altura e o peso do/a jovem e, ambos, anotados no crachá.

DXA. Na sala do DXA o/a adolescente deitava na cama anexa ao aparelho e era realizado um scanner do corpo inteiro, coluna e fêmur. O/A adolescente não poderia ter pinos/placas nos ossos ou estar usando qualquer objeto de metal.

Photonic Scanner. Na sala do Photonic o/a jovem entrava na câmara escura, era posicionado e permanecia por alguns instantes sem se mexer.

Ultrassom de carótida. A varredura das carótidas era realizada com o/a participante deitado do lado esquerdo e direito.

Antropometria. Nesta sala, era verificada a pressão arterial, a circunferência braquial, a altura sentado/a, além da circunferência da cintura e pregas cutâneas tricipital e subescapular. Todas as medidas eram coletadas duas vezes e quando apresentava diferença entre a medida um e dois acima do erro

aceitável, a terceira medida deveria ser realizada. O erro aceitável para cada medida era: 0,7 cm para altura sentada; 2 mm para a prega cutânea tricipital e subescapular e 1 cm para a circunferência da cintura.

Espirometria. A espirometria era realizada em duas etapas, antes e após o uso do broncodilatador (salbutamol 400 mcg). Era necessário um intervalo de 15 minutos entre a primeira e a segunda sequência de sopros.

Coleta de sangue. A coleta era feita através de sistema fechado (a vácuo) e com o adolescente deitado em uma maca. Eram coletados cinco tubos totalizando 20 mL de sangue.

Dentro de cada sala dos equipamentos havia uma ficha para anotações, denominada “Diário de campo”. Nesta ficha eram anotadas as intercorrências que seriam posteriormente de interesse dos responsáveis e do estudo.

8. Fluxo nas entrevistas.

Na estação da clínica destinada aos questionários (geral, confidencial, saúde mental e QFA) não havia uma ordem preferencial para realização dos mesmos. Em cada uma das seis salas de entrevista do questionário geral e confidencial as questões eram registradas em PDAs. O QFA era aplicado em uma sala contendo quatro computadores e o seu preenchimento era supervisionado por uma monitora. Todas as dúvidas que as entrevistadoras tinham sobre a resposta do/a jovem ou qualquer situação era anotada no diário de campo, a exemplo do que era feito nos exames.

Ao término dos exames e questionários, o/a adolescente era encaminhado/a à recepção onde era colocado um acelerômetro no punho de seu braço não dominante. O acelerômetro era configurado de acordo com o nome e ID do/a jovem.

9. Ajuda de custo.

Antes de deixar a clínica o jovem recebia uma ajuda de custo pela sua participação (R\$50,00) e assinava um recibo do valor. Em algumas situações o jovem solicitava um atestado para comprovar falta na escola, trabalho, cursinho, o qual era prontamente fornecido. Esse documento era assinado pela supervisora de campo.

10. Tempo de duração da visita por participante.

O tempo médio que os jovens permaneciam na clínica variou do início até a metade final do trabalho de campo. Inicialmente os jovens ficavam cerca de quatro horas na clínica. Com o passar do tempo isso foi reduzido em uma hora. Subestudos.

11. Questionário geral.

O questionário geral do acompanhamento dos 18 anos era constituído de 451 questões e dividido em nove blocos que abordavam diversos temas. O mesmo será colocado na página web do programa.

BLOCO AB – Família e Moradia

BLOCO C – Hábitos e trabalho

BLOCO D – Gravidez

BLOCO E – Doenças e remédios

BLOCO F – Atividade física e local

BLOCO G – Álcool

BLOCO H – Alimentação

BLOCO I – Qualidade de vida

BLOCO J – Saúde bucal e SRQ

12. Testes Psicológicos.

O questionário denominado M.I.N.I. composto por 75 questões e o WAIS-III (que mede o QI) eram aplicados por psicólogas.

QFA.

O QFA composto por 88 itens alimentares sendo em versão eletrônica e autoaplicado. Diferentemente dos outros acompanhamentos era semiquantitativo, contendo as porções de consumo padronizadas e a frequência de consumo categorizada. Foram inseridas fotos com as porções médias de cada alimento.

13. Questionários confidenciais.

Os questionários confidenciais eram preenchidos pelos adolescentes imediatamente após o término do questionário geral. A versão para os meninos

era composta de 56 questões e a versão para as meninas continha 57, sendo esta última referente a ter ou não prótese de silicone.

14. Manual de instruções.

Os manuais de instruções do estudo serviam como guia e apoio para os entrevistadores e responsáveis dos equipamentos. Eles eram sempre utilizados nos casos de dúvidas, tanto no registro de informações no PDA, quanto para esclarecer sobre os critérios de exclusão de exames, erros dos equipamentos, etc. Exemplares dos mesmos ficavam em cada sala de entrevista.

15. Estratégias de busca de adolescentes durante o trabalho de campo.

Algumas estratégias de busca foram utilizadas no decorrer do trabalho para aqueles que não haviam sido encontrados/contatados ou que não compareceram na clínica do CPE após contato telefônico (agendamento).

16. Divulgação na imprensa local e em redes sociais.

Com o objetivo de divulgar o acompanhamento da coorte de 1993 e trazer mais participantes do estudo para a clínica foram publicadas e divulgadas matérias na TV e rádios locais. Foram gravadas participações na Rede Nativa, RBS, TV Cidade – Canal 20 da TV fechada no Programa Vida saudável, Rádio Universidade Católica, jornal Diário Popular, jornal Zero Hora, Rádio Atlântida e Rádio Federal FM.

Com o mesmo objetivo foram disponibilizados perfis da Coorte de 1993 em redes sociais, como:

- Facebook: <http://www.facebook.com/pages/Coorte-1993-Pelotas/339911399360987>
- Orkut: <http://www.orkut.com.br/Main#Profile?uid=2225285241213633335>
- MSN: coorte1993@hotmail.com
- Twitter: @EpidemioUFPel

17. Visitas domiciliares/Unidade Móvel (Van).

Com o objetivo de encontrar jovens cujo contato era difícil, inexistente ou sem sucesso (vinda à clínica), visitas domiciliares começaram a ser realizadas

em 14 de fevereiro de 2012. Foi alugado um carro (van) para deslocar parte da equipe até a residência dos adolescentes. A equipe era formada por: um doutorando, uma entrevistadora treinada e padronizada também como antropometrista, que aplicava QFAs (em papel), questionário geral e orientava o preenchimento do questionário confidencial. Também participava uma espirometrista, uma coletadora de sangue (técnica) e uma psicóloga. A van percorria os vários bairros da cidade em busca de jovens que não compareceram na clínica após vários agendamentos telefônicos ou que o contato telefônico não tinha sido possível. Essa estratégia funcionava todas as tardes, de segunda a sábado. No mês de março a van também funcionou em um único domingo, sem sucesso (jovens não se encontravam na residência). Os participantes eram inicialmente convidados a vir à clínica. Se aceitassem, a van os trazia. Caso contrário eram entrevistados em domicílio.

18. Conduta com as gestantes e “possíveis grávidas”.

As gestantes e “possíveis grávidas” quando visitavam a clínica não realizavam os exames de composição corporal. Em um segundo momento, após o parto, essas meninas foram contatadas e convidadas a retornarem ao local para realizarem os exames.

19. Controle de qualidade das entrevistas/exames.

Um controle semanal para informar a evolução do trabalho de campo era realizado através de um relatório elaborado pela equipe de banco de dados. Esse relatório apresentava o N geral do acompanhamento e por atividade/exame/procedimento realizado. Esse conteúdo era enviado semanalmente pela equipe de dados para informar os pesquisadores, doutorandos e supervisora de campo sobre o andamento do trabalho de campo.

No mês de janeiro iniciaram-se as ligações para o controle de qualidade da visita dos 18 anos. Foram sorteados 10% da amostra estudada, totalizando 413 adolescentes. O adolescente sorteado era contatado por telefone e eram feitas seis perguntas, quatro em relação ao questionário geral, uma sobre o questionário confidencial e uma sobre a medida da circunferência da cintura,

presentes em um questionário simplificado padronizado. O controle de qualidade foi realizado pela doutoranda Fernanda Meller.

20. Descarte de material biológico.

Os materiais biológicos e de consumo (ponteiras, tubos tipo falcon, luvas, agulhas, entre outros) provenientes da coleta e do processamento do sangue, bem como, da extração de DNA eram autoclavados antes do descarte (calor úmido: 15 minutos, 120°C). A solução resultante da lise das hemácias realizada no protocolo de extração de DNA era armazenada em garrafas plásticas de 500 mL. Todo lixo contaminado era armazenado em sacos brancos leitosos (lixo hospitalar). O recolhimento desse lixo era realizado uma vez por semana, por uma empresa especializada, contratada pela Universidade, via Coordenadoria de Qualidade Ambiental, a qual era responsável pelo descarte por incineração.

21. Banco de dados.

Os PDAs com as informações coletadas pelos questionários eram descarregados diariamente. Todas as quintas-feiras essas informações eram reunidas em um único arquivo para a construção do banco de dados. Os valores *missing* presentes no banco foram denominados como **.a** quando o registro correspondia a 8, 88 ou 888 (Não se aplica - NSA) e como **.b** quando o registro era referente a 9, 99 ou 999 (Ignora - IGN).

Semanalmente as informações dos equipamentos eram descarregadas e, então, realizada a construção do banco de dados de cada aparelho. Por fim, todos os bancos semanais eram inseridos conjuntamente através do comando “append” do Stata 12.0.

22. Reversão de recusas.

Alguns jovens recusaram participar do acompanhamento no primeiro contato com a responsável pelos agendamentos na clínica. Portanto medidas tiveram de ser tomadas para reverter tal situação.

No mês de janeiro de 2012 iniciou-se o processo de tentativas de reversão de recusas. Os doutorandos ligavam para os jovens e tentavam reverter a situação por meio de propostas como: trocar horários, agendar visita

com a van da C93 ou então negociar sobre os procedimentos que despertavam medo ou desconfiança por parte dos adolescentes. Cerca de 100 recusas foram detectadas, sendo que para 80 dessas foi possível o contato e cerca de 10% dessas foram revertidas.

23. Participantes moradores em outras cidades.

Alguns jovens aos 18 anos estavam residindo fora da cidade de Pelotas (N=334). Para esses adolescentes era feita a proposta de agendarem a visita e eram ressarcidos com o valor gasto com passagens até Pelotas no ato da apresentação das notas fiscais. Ao todo, compareceram 132 jovens de outras cidades na C93, sendo que 40 deles realizaram apenas os questionários.

24. Entrevistas por telefone.

No primeiro dia do mês de março de 2012 deu-se início as entrevistas por telefone para jovens moradores fora de Pelotas que não puderam se deslocar até a cidade. As entrevistadoras ficavam responsáveis por entrar em contato com adolescentes para aplicar o questionário geral. O questionário confidencial e QFA eram enviados por correio convencional (com selo e envelope para devolução) ou eletrônico (via email, após solicitação do/a participante). A entrevistadora, ao término da aplicação do instrumento, tentava convencer o/a jovem a visitar a clínica para realizar os exames de composição corporal. Foram detectados 334 jovens morando fora do município, sendo que para 45 destes o questionário foi aplicado por telefone.

25. Equipe.

A coordenação geral do Estudo de Coorte de Nascimentos de 1993 em Pelotas, RS é dos professores Cesar Victora e Fernando Barros. O acompanhamento de 2011-12 foi coordenado pelos professores Ana Maria Baptista Menezes, Helen Gonçalves, Maria Cecília Formoso Assunção e Pedro Curi Hallal. A professora Isabel Oliveira e a psicóloga Luciana Anselmi também apoiaram todo o trabalho de campo. A supervisão geral e coordenação do trabalho de campo ficaram a cargo da nutricionista Fernanda Mendonça, a qual contou com a colaboração da coordenação e dos doutorandos, que através de uma escala de revezamento, realizavam seus plantões diários.

26. Reuniões de trabalho.

A equipe tinham reuniões semanais (quinta-feira pela manhã) para a discussão de estratégias de logística e busca de jovens, distribuição de tarefas e responsabilidades e atualização do trabalho de campo. Ao longo do trabalho de campo, reuniões com a equipe de trabalho foram realizadas com o objetivo de informar eventuais mudanças na logística, questionários, postura etc. Em geral, as reuniões eram organizadas pela supervisora do trabalho de campo.

27. Aspectos financeiros.

O controle financeiro da pesquisa ficou a cargo da coordenadora Ana Maria Baptista Menezes e do administrador do CPE, Luis Fernando Barros. A equipe de entrevistadoras recebia salários mensais fixos, enquanto que motoboys entre outros recebiam salários de acordo com a produção. A distribuição de vales-transportes era feita mensalmente.

28. Questões éticas durante o trabalho de campo.

Alguns participantes da coorte, durante ou posteriormente ao seu comparecimento na clínica, solicitavam atendimento médico com especialista. A demanda era repassada para a supervisora do campo a qual entrava em contato com profissionais capazes de indicar local ou profissional ou solucionar o problema. Em alguns casos, os pesquisadores também eram comunicados sobre as demandas e, sempre que possível, aceleravam o processo de consulta ou resolução do problema. Sempre que possível, os casos eram encaminhados para um atendimento gratuito e de qualidade.

29. Alguns resultados do trabalho de campo.

Distribuição dos adolescentes avaliados de acordo com a condição de realização de entrevistas e exames no acompanhamento dos 18 anos.

APARELHO	AVALIADOS	CE	R	G	PG	TEL.	NA	CASE	DR	DNR	TOTAL
Acelerometria	3788	125	9	51	8	48	33	0	44	0	4106
Antropometria e Pressão arterial	3987	4	1	53	6	48	6	0	1	0	4106
BodPod	3973	9	4	53	6	48	6	1	2	4	4106
DXA	3973	8	4	53	7	48	6	1	2	4	4106
Espirometria 1	3899	84	8	53	7	48	6	0	1	0	4106
Espirometria 2	3866	103	19	53	7	48	6	0	4	0	4106
Photonic	3975	7	5	54	6	48	10	0	1	0	4106
Ultrassom	3964	5	1	53	6	48	5	1	19	4	4106

CE: critério de exclusão

R: recusou

G: gestante

PG: possivelmente grávida

TEL.: entrevista feita por telefone

NA: não avaliados

CASE: internados no Centro Sócio Educativo (CASE)

DR: entrevista feita no domicílio e realizou exames na clínica

DNR: entrevista feita no domicílio e não realizou exames na clínica

→ DXA.

No caso particular da densitometria todos os exames realizados pelos dois técnicos foram avaliados pelo doutorando responsável. Foram excluídos 25 exames devido a diferentes tipos de erros, dentre estes, três adolescentes por apresentarem alguma má-formação física. No quadro embaixo são descritas as exclusões.

Imagens eliminadas no DXA e motivo da exclusão.

Número	Participante	Exame eliminado	Motivo
1	934797-6	Corpo inteiro	Braço esquerdo lesionado
2	930689-7	Todos	Má-formação
3	936086-7	Todos	Má-formação
4	930653-6	Corpo inteiro	Imagem tremida
5	931888-7	Corpo inteiro	Má-formação no braço esquerdo
6	930832-6	Coluna	Não aparece L4
7	932380-5	Corpo inteiro	Imagem tremida
8	935090-9	Coluna	Não aparece L1
9	935624-5	Corpo inteiro	Escoliose deformante
10	935310-0	Todos	Hemicorpo esquerdo hipotrófico
11	931562-4	Corpo inteiro	Sem pés
12	932900-5	Coluna	Não aparece L4
13	931430-9	Corpo inteiro	Imagem tremida
14	930385-5	Coluna	Não aparece L1
15	933254-5	Corpo inteiro	Imagem tremida
16	930240-9	Corpo inteiro	Má-formação no braço direito
17	930285-9	Corpo inteiro	Má-formação no braço direito
18	930552-1	Corpo inteiro	Lesão antebraço esquerdo
19	930554-8	Corpo inteiro	Imagem tremida
20	933545-5	Coluna	Não aparece L4
21	930825-3	Corpo inteiro	Imagem tremida
22	930809-1	Corpo inteiro	Sem pés
23	931784-8	Coluna	Não aparece L4
24	935841-2	Corpo inteiro	Sai das linhas laterais
25	932426-7	Corpo inteiro	Sem pés

30. Sugestões para o próximo acompanhamento.

Anteriormente ao término do trabalho de campo, a professora Helen Gonçalves reuniu a equipe de entrevistadoras para uma conversa geral sobre as “dificuldades” enfrentadas por elas em relação às questões durante as

entrevistas com os jovens. Foram relatadas algumas perguntas as quais precisam de aperfeiçoamento e encontram-se detalhadas no relatório final de trabalho de campo.

Modificações ao projeto original

Modificações em relação ao projeto original.

Em decisão durante reunião de colegiado, o artigo inicialmente previsto no projeto de pesquisa e indicado como “Artigo 3”, que visava avaliar o efeito do crescimento e do estado nutricional ao longo da vida sobre a massa óssea aos 18 anos, foi substituído por outro. O objetivo do mesmo foi avaliar o efeito do fumo materno durante a gestação e o primeiro ano de vida sobre a altura na infância e adolescência usando dados das coortes de 1993 e 1982. No presente volume consta como “Artigo 2”. Assim, os artigos que serão apresentados para a banca como parte da tese estão descritos a seguir:

Artigo 1 (Revisão):

Título: Life-course evidence of birth weight effects on bone mass. Systematic review and meta-analysis. Escrito com o objetivo de revisar a literatura e sumarizar os efeitos do peso ao nascer sobre a massa óssea ao longo da vida, segundo faixa etária. Aceito para publicação em língua inglesa no periódico *Osteoporosis International*.

Artigo 2:

Título: Lifecourse association of maternal smoking during pregnancy and offspring height: data from the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort Este artigo original teve por objetivo verificar os efeitos do fumo materno na gestação e do companheiro, sobre a altura dos filhos em diferentes momentos da vida. Para isso foram usados os dados da coorte de nascimento de 1993. Foi submetido em língua inglesa à revista científica *Journal of Adolescent Health*, em fevereiro de 2012.

Artigo 3:

Título: Fumo na gravidez, peso ao nascer e massa óssea aos 18 anos. Estudo longitudinal. Escrito com o objetivo de avaliar o efeito do fumo materno na gravidez e do peso ao nascer sobre a densidade e o conteúdo mineral ósseo dos filhos aos 18 anos de idade. Após considerações da banca e incorporação

das sugestões, será submetido em língua inglesa ao periódico *Osteoporosis International*.

Artigos

Artigo 1 (Revisão)

Aceito para publicação na revista científica *Osteoporosis International*.

Title of Manuscript.

Life-course evidence of birth weight effects on bone mass. Systematic review and meta-analysis.

Author names and affiliations.

Jeovany Martínez-Mesa

Postgraduate Program of Epidemiology. Federal University of Pelotas. Rio Grande do Sul. Brazil.

María Clara Restrepo-Méndez

Postgraduate Program of Epidemiology. Federal University of Pelotas. Rio Grande do Sul. Brazil.

David Alejandro González

Postgraduate Program of Nutrition. Federal University of Santa Catarina. Brazil

Fernando Cesar Wehrmeister

Postgraduate Program of Epidemiology. Federal University of Pelotas. Rio Grande do Sul. Brazil.

Bernardo Lessa Horta

Postgraduate Program of Epidemiology. Federal University of Pelotas. Rio Grande do Sul. Brazil.

Marlos Rodrigues Domingues

Postgraduate Program of Physical Education. Federal University of Pelotas. Rio Grande do Sul. Brazil.

Ana Maria Baptista Menezes

Postgraduate Program of Epidemiology. Federal University of Pelotas. Rio Grande do Sul. Brazil.

Conflicts of interest: None.

Mini-abstract

A systematic review of the literature was performed in July 2011. Original papers based on longitudinal studies measuring spine, femoral neck or total body bone mass by DXA were included (n=17). Birth weight was positively associated with bone mass among children, but the association was unclear among adolescents, and weak among adults.

Abstract

Purpose: To evaluate the association between birth weight and bone mass in future ages through a systematic review of literature and meta-analysis.

Methods: A systematic review of the literature was performed in July 2011 in *Medline, Web of Science and LILACS* bases using key terms: (*"birth size" OR "birth weight" OR birthweight OR prematurity OR premature OR "gestational age"*) AND (*osteoporosis OR "bone mass" OR "bone density" OR "bone mineral density" OR "bone mineral content" OR "bone area"*) AND (*longitudinal OR cohort*). Original papers based on longitudinal studies measuring lumbar spine, femoral neck or total body bone mass by dual-emission X-ray absorptiometry (DXA) were included. A meta-analysis was performed using birth weight and bone mass density and/or content as continuous variables and adjusted for current height and/or weight.

Results: A total of 218 articles were retrieved from which 17 were selected and grouped into three categories according to age: studies with children; with adolescents and young adults; and studies with adults (older than 25). Five papers were included in the meta-analysis. Positive association between birth weight and bone mass was clear among children, unclear among adolescents, and weak among adults. The effect on bone mass content was stronger than those on body mass density regardless of age.

Conclusions: Birth weight influences positively bone health in later life. Preventive health policies dealing with early-life modifiable risk factors, as birth weight, should be encouraged to attain an optimal peak bone mass as a strategy to decrease osteoporosis in the elderly.

Introduction

Over the last decades, many studies have shown negative effects of some early-life exposures during lifespan, resulting in anomalous and permanent programming of metabolic pathways and increased chance of many chronic diseases in the future [1-6]. Some studies report that low birth weight, a proxy for intra-uterine malnutrition, would be associated to the development of cardiovascular diseases later in life [7, 8], as well as cancer [9] and many others [10].

In 2008, Victora et al. published a paper based on five cohorts studies from low- and middle-income countries, showing the adverse effects of maternal and child under nutrition on health outcomes and human capital in older ages, such as height, educational level, income and offspring's birth weight [3].

With respect to the skeleton development [11], growth restrictions in uterus and during infancy may be a consequence of mother-fetus malnutrition and are considered to be independently associated to bone mass [12]. Throughout life, the amount and quality of bone mass are determined by several factors (genetics and environment) and also depend on previous life experiences [13]. Some studies describe a positive association between birth weight and bone mass throughout life [3, 13-21], while others show an inverse association [6, 13, 14, 22, 23]. It seems that bone mass is strongly affected by genetics, but current genetic markers can explain only a small proportion of the individual variation in bone mass[13].

Both, low birth weight [24] and osteoporotic fractures [25] are considered public health problems and present increasing secular trends. Most public health policies have been focused on the prevention of osteoporotic fractures targeting contemporary risk factors to decrease bone mass losses [13]. However, it would be important to employ life-cycle approaches, that is, prevention should begin at birth in an attempt to acquire satisfactory bone mass content and quality.

The present study aimed at reviewing literature systematically and running a meta-analysis to measure the combined effects of birth weight and body mass density (BMD); or body mass content (BMC), later in life.

Methods

In July 2011 a systematic review was conducted in the following databases *MEDLINE*, *Web of Science* and *LILACS*, using the keywords: (“birth size” OR “birth weight” OR *birthweight* OR *prematurity* OR *premature* OR “gestational age”) AND (*osteoporosis* OR “bone mass” OR “bone density” OR “bone mineral density” OR “bone mineral content” OR “bone area”) AND (*longitudinal* OR *cohort*). A total of 160 papers were retrieved from *MEDLINE*, 137 from *Web of Science* and none from *LILACS*. These references were exported to a library file in the software *Endnote X3* (*Thomson Reuters, USA*) and, later, files were merged to identify duplicates (n=79 papers). This stage resulted in 218 papers (Fig1).

The inclusion criteria were: original papers, longitudinal design studies, that evaluated birth weight and BMD/BMC at any age by DXA and using scans from lumbar spine, femoral neck, and whole body, or at least one of these sites. No language or date of publication limit was used. Studies that included special groups (such as twins, sick people, extreme low birth weight or extreme premature babies, etc.) were not included.

All stages of paper selection were performed independently by two authors (JM-M, MD MSc) and MCR-M, MSc). In case of disagreement, a third author (DAG, MD PhD) was consulted. Fig 1 presents a flowchart for papers' selection. The stages were: identifying papers, (as explained previously) and selection based on the titles. From the 218 papers that were identified, 150 were excluded after reading the titles. Afterwards, abstracts were read and 25 papers were selected. Main reasons for exclusion were: no evaluation of the association between birth weight and BMD/BMC (17 papers), reviews (14 papers), special groups (7 studies with preterm births and one study among twins). After abstract reading, 15 papers were selected. From the 10 excluded papers, eight did not present our target exposure and two did not use DXA.

Later, a reference search was carried out within the 15 selected papers, resulting in two new studies (Fig 1). The final number of papers included in the review was 17, categorized as follows according to the studied population: 1) studies among children up to ten years; 2) those among adolescents and young adults (younger than 25); and 3) studies among adults \geq than 25.

In order to assess the papers' quality, each one of the 17 selected papers was independently evaluated using a *check-list* suggested by Downs and Black [26]. From the 27 original items in the check list, 18 were selected as they suited observational studies: 1) *Are the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?* 2) *Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section?* 3) *Are the characteristics of the patients included in the study clearly described?* 4) *Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described?* 5) *Are the main findings of the study clearly described?* 6) *Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes?* 7) *Have the characteristics of patients lost to follow-up been described?* 8) *Have actual probability values been reported (e.g. 0.035 rather than <0.05) for the main outcomes except where the probability value is less than 0.001?* 9) *Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited?* 10) *If any of the results of the study were based on "data dredging", was this made clear?* 11) *In cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients?* 12) *Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate?* 13) *Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable)?* 14) *Were the patients in different groups recruited from the same population?* 15) *Were study subjects recruited over the same period of time?* 16) *Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn?* 17) *Were losses of patients to follow-up taken into account?* 18) *Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect where the probability value for a difference being due to chance is less than 5%?*

Papers were scored one point for each item described above; therefore, final score could range from zero to 18. With respect to bias chance evaluation,

the score was categorized into three groups: 0 to 6 – high chance of bias; 7 to 12 points – medium chance of bias; and 13 to 18 points – little chance of bias. The evaluation of the manuscripts following the Downs and Black criteria was performed separately by JM-M and MCR-M. The inter-rater concordance coefficient was 0.87.

The inclusion criteria for the meta-analysis were: 1) multivariable linear regression to assess the association between birth weight and BMD/BMC; 2) BMD/BMC and birth weight analyzed as continuous variables; 3) reports of the adjusted linear regression coefficient (β), and at least one dispersion measure; 4) adjusted analysis including current height and/or weight. In order to increase the number of papers in the meta-analysis, the authors of those articles previously included in the review, but excluded from the meta-analysis, were contacted by email. Pooled effects and forest plots were performed using fixed methods. Higgins et al. proposed a classification for low, moderate and high heterogeneity (25%, 50% and 75% respectively) using I^2 value [27]. All analyses were performed using *Stata 12.0 Software* (StataCorp, College Station, Texas).

Results

All papers in the review were in English. Main characteristics of selected papers (n=17) are presented in Table 1. Overall, papers were published from 1995 to 2011. Sample size ranged from 52 to 6872 participants. However, all papers scored ≥ 12 in the Downs and Black checklist, therefore were considered in the category “low-to-medium” chance of bias.

Four papers measured the association between birth weight and bone mass in children [6, 15, 19, 28] (Table 1), and were published between 2000 and 2011, studying children from six months to 10 years, and were carried out in South Africa [28], Australia [19], Holland [15] and United Kingdom [6]. All were considered to have low chance of bias. These studies generated 10 independent analysis, and five (5/10) reported associations between birth weight and bone mass. BMD was measured in 5 analysis, and in 4 it was associated to birth weight; in one analysis we detected negative association for

whole body [6] and in 3 we detected positive associations, one for the whole body [15], one for femoral neck [19] and another in lumbar spine [19].

In the group of studies that evaluated adolescents and young adults, 7 studies measure the outcome [16, 18, 20, 23, 29-31] (Table 1), among 16 to 24-year-olds, and were carried out in Brazil [31], Gambia [16], Holland [23], Denmark [18], Japan [20], Ireland [30] and United Kingdom [29]. From these papers, 3 were considered to present low chance of bias [16, 18, 31] and 4 medium chance [20, 23, 29, 30]. A total of 26 independent analysis were generated from these studies, 8 detected positive associations between birth weight and bone mass measurements (8/26) [16, 18, 20, 23]; no association was detected in other analysis. From the 12 BMD assessments (12/26) [18, 20, 23, 29-31], 3 showed positive associations (3/12), 2 in lumbar spine [18, 23] and 1 in femoral neck [20], with no association in other analysis. The BMC in adolescents and young adults (Table 1) was assessed in 14 analysis (14/26) [18, 20, 23, 29-31], out of which 5 reported positive association (5/14), 2 for femoral neck [16, 20], 2 in lumbar spine [18, 20] e 1 for whole body [18], with no association in the remaining analysis.

The association between birth weight and bone mass in individuals aged 25 or older (Table 1) was measured in 6 papers [17, 21, 32-35], five were considered to have low chance of bias [21, 32-35] and one medium chance [17], based on a population with ages ranging from 36 to 73 years. From the 22 analysis generated, only 3 presented positive associations (3/22) for birth weight. BMD was measured in 10 occasions (10/22), and no association with birth weight was detected [17, 32, 34, 35]. The association between BMC and birth weight was assessed 12 times (12/22), and only in three a positive association was found (3/12), always for lumbar spine site, in men [17] and in women [17, 21]; with no association for the rest of tests.

From the 17 selected papers, 5 were in accordance with inclusion criteria for the meta-analysis [6, 28, 31, 34, 35]. Steer et al. [6] and Vidulich et al. [28] studied children; Schluskel et al. studied young adults [31], while te Velde et al. [35] and Pearce et al. [34] studied adults. The study by Schluskel et al. [31] was included in the adult's meta-analysis because it evaluated people at the ages of

23 and 24. We could not identify any paper specific to adolescents to be included in the meta-analysis.

In Graphic 1 the results of the association between birth weight and BMD are presented (1A) along with BMC (1B) in adults, for the lumbar spine region. To measure the association between birth weight and BMD in the lumbar spine (1A) 4 analysis were included for individuals in the age range from 23 to 51 years; although there was no strong statistical support for birth weight being associated with BMD among adults beyond chance [Pooled effect $\beta=0.004$ (95%CI -0.006; 0.013); p-value=0.704]. For BMC (1B), the pooled effect was obtained from 2 analysis in people aged 23 to 36 years, but there was no association [Pooled effect $\beta=0.863$ (95%CI -0.385; 2.111); p-value=0.916]. With respect to the assessments of lumbar spine in children, we could not run meta-analysis, as there was only one study evaluating this association (Table 1).

The pooled effects for BMC were obtained, without considering the anatomic site (Graphic 2; 2A for children and 2B for adults). For children and adults, we included 4 independent analyses from 2 studies. There was no association among children there is positive association between birth weight and BMC [Pooled effect $\beta=0.012$ (95%CI -0.007; 0.032)]. A moderate heterogeneity was obtained ($I^2=57.0\%$). In adults (2B), there was no effect [Pooled effect $\beta=0.095$ (95%CI -0.005; 0.195)].

In Graphic 3, we present the pooled effect calculated for BMD in adults, without considering the anatomic site. There was no association between birth weight and BMD in any site during adulthood [Pooled effect $\beta=0.004$ (95%CI -0.004; 0.012); p-value=0.886].

Discussion

As far as we know, the present study is the first systematic review and meta-analysis aiming at discussing evidence about the effects of birth weight on bone mass in different age groups, including children, adolescents and adults. It is also the first attempt to obtain a pooled effect among children. The results of this review highlight that apparently higher birth weights are determinant to a better bone health later in life, that is, there could be bone mass *programming*.

Based on the review, the effect may happen in children, but it is inconclusive among adolescents and weak among adults. Our results no point out to a quantitative evidence that birth weight influences bone mass in later life.

Our review pointed out that the effect of birth weight on bone mass among children was on BMD and BMC. On the other hand, results from our meta-analysis confirmed this effect only on BMC. As explained previously by Cooper et al., this finding suggests a disagreement between the process acting on skeletal growth and those influencing bone mineralization [11].

In our opinion, a life course effect on bone mass could be explained through opposite age-dependent mechanisms. To some extent, the effect of birth weight on bone mass in childhood and adolescence indirectly reflect the role of an intrauterine life proxy on bone mass acquisition process. However, the effect of birth weight on adults, especially in old people, could reflect the losing bone mass process. Thus the current review evidenced that birth weight positively influences the process of bone calcium accumulation in childhood. Besides, we consider important to public health to understand any distal or proximal modifiable determinants of the peak bone mass, because persons who attained a deficient peak bone mass remain with low values of bone calcium in adulthood [13]. Also, there is evidence in the literature that lower bone mass in adulthood values are associated to higher chance of low-energy osteoporotic fractures [11, 13, 25]. Therefore, these findings highlight the importance of health policies towards prenatal medical attention aiming to attain adequate birth weight. More detailed studies modeling the role of the peak bone mass as an intermediate in a theoretical causal chain linking birth weight and adults bone mass health are a challenge for researchers in this field.

Biological plausibility for the effect of birth weight on attaining the peak bone mass was summarized and discussed by Cooper et al. [13], attributing a potential role of hypothalamic-hypophysis axis highlighting birth weight as a predictor of basal levels of GH and cortisol plate, two skeletal active hormones involved both in peak bone mass and bone mass decrease in later life. An impaired relation between birth weight and both hormones could explain a lower

peak bone mass and, perhaps, an accelerated rate of bone mass loss during later life [13].

For adolescents, the evidence is not that clear. The low number of papers evaluating only adolescents was determinant, because most papers also included young adults. More longitudinal studies evaluating the effect of birth weight on bone health in adolescents are necessary.

In relation to adults, our results agree, but partially, with those previously reported in other studies, such as the systematic review by Schlussek et al. [14], and by Baird et al.[5]. Our results indicate a weaker effect than those reported for the previous reviews [5, 14]. The positive effect of birth weight on BMC in spine described in the meta-analysis performed by Baird et al. [5] was not found in our meta-analysis. This fact could be explained by the differences in the inclusion criteria adopted in the current review.

In our opinion, the current study has some methodological advantages. The first strong point, in contrast to previous studies, is the inclusion of original papers based on longitudinal studies. This epidemiological design allows us to evaluate temporality in the causal chain involving exposure and outcome [13, 36]. The second advantage was the inclusion of papers assessing bone mass by DXA, which is considered as the gold-standard measure for BMD/BMC by the *International Society for Clinical Densitometry* [37]. Hence, the exclusive inclusion of studies that used such method to evaluate bone mass guarantees high validity in measuring the outcome. Besides, the inclusion of studies that measured whole body bone mass, lumbar spine and/or femoral neck, assures that relevant sites are being considered if we think of future osteoporotic fractures [38]. An important and novel issue was to include in the meta-analysis only those studies adjusted for current height, since the associations between early life events and bone mass health in long term are current-height dependent, due to the fact that velocity of calcium gain is also height-dependent [13].

Among the limitations of the present study, we must highlight that due to the low number of retrieved papers, the quality of the present meta-analysis is limited (only 5 out of 17 studies were included); therefore, there is a need for

future investigations. Another limitation is that few papers presented sex-stratified results, impairing the conclusions about birth weight effects on bone mass variations according to sex. We know that boys and girls have bone mass peaks at different ages and all these differences take place before puberty [13, 39, 40]. Besides, bone mass decrease in the elderly is also dependent on gender and, as a consequence, osteoporotic fractures and mortality after fractures [38, 41].

A strategy to increase the number of papers in the meta-analysis was to try to contact by email all the authors of those articles which could have been potentially included in the analyses. There were only two replies to the 12 messages sent, but eventually, no new data were retrieved.

With respect to the reviewed papers, overall a good methodological quality was observed, with medium to low chance of bias in the results. The terciles division approach for quality of papers based on the Downs and Black's checklist [26] was developed by the authors, but without further evaluation of its specificity and sensibility. Still, certain limitations were noticed in some papers that must be discussed, such as lack of control for confounders, especially height. The adjustment for height [6, 14, 22], would allow a more adequate evaluation of the association because take into account the effect of linear growth and possible impairments in calcium bone accumulation during the growth process. In addition, Clark et al. previously reported that the relation between socioeconomic status at birth and bone mass in children from the ALSPAC cohort study was negative and opposite depended on height and weight, richer children became taller and, therefore, with lower bone density [22]. On the other hand, the positive correlation between birth weight and BMD/BMC later in life may suggest that growth during fetal period and infancy [22] contributed to bone mass development later, as discussed by Victora et al. [3] and Romano et al. [12]. Another negative aspect in most papers is lack of discussion about statistical power of tests employed to detect differences, especially when no difference was found. In order to evaluate publication bias, a funnel plot was built (results not shown in the paper). We observed that small-sized studies, especially with negative results, were less likely to be published.

With respect to bone mass *programming* in adolescence associated to birth weight, our results did not confirm such association. Thus, we believe that new studies should focus on this specific age group. For adults, our results partially agree with previous reports by Baird et al. [5] and Schlusser et al. [14], showing evidence of bone mass *programming* according to birth weight, mainly when BMC is compared to BMD.

Knowledge and the identification of modifiable risk factors, that result in the control of diseases such as osteoporosis, are extremely relevant considering the population aging [38]. New studies to test potential interactions that could affect the association between birth weight and bone mass could help to understand causal links between birth weight, other early-life events and bone mass during lifespan.

Conclusions

Based on this review, it seems that birth weight influences positively bone health in later life. The effect is clearer among children and when BMC is evaluated compared to BMD. Nonetheless, there is no evidence of such relation during adolescence and among adults the effect is weak. More longitudinal studies are needed to measure bone mass with DXA to better understand how bone mass develops throughout lifespan. It will allow an improved understanding of osteoporosis physiopathology and will help to establish preventive strategies to lessen the burden of chronic diseases, such as osteoporosis and, consequently, low-energy bone fractures.

References

1. Barker DJ (1995) The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest.* Jul;25(7):457-63.
2. Barker DJ (2004) The developmental origins of well-being. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* Sep 29;359(1449):1359-66.
3. Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, et al. (2008) Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet.* Jan 26;371(9609):340-57.
4. Kuh D, Ben-Shlomo Y, Lynch J, Hallqvist J, Power C (2003) Life course epidemiology. *Journal of epidemiology and community health.* Oct;57(10):778-83.

5. Baird JBJ, Kurshid MA, Kim M, Harvey N, Dennison E, Cooper C (2011) Does birthweight predict bone mass in adulthood? A systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis Int.* [Review]. May;22(5):1323-34.
6. Steer CD, Tobias JH (2011) Insights into the programming of bone development from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Am J Clin Nutr.* Dec;94(6 Suppl):1861S-4S.
7. Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D (2000) Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. *Hypertension.* Nov;36(5):790-4.
8. Barker DJ (1995) Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.* Jul 15;311(6998):171-4.
9. De Stavola BL, dos Santos Silva I, McCormack V, Hardy RJ, Kuh DJ, Wadsworth ME (2004) Childhood growth and breast cancer. *Am J Epidemiol.* Apr 1;159(7):671-82.
10. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR (2005) Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* Mar;115(3):e290-6.
11. Cooper C, Walker-Bone K, Arden N, Dennison E (2000) Novel insights into the pathogenesis of osteoporosis: the role of intrauterine programming. *Rheumatology (Oxford, England).* Dec;39(12):1312-5.
12. Romano T, Wark JD, Owens JA, Wlodek ME (2009) Prenatal growth restriction and postnatal growth restriction followed by accelerated growth independently program reduced bone growth and strength. *Bone.* Jul;45(1):132-41.
13. Cooper C, Westlake S, Harvey N, Javaid K, Dennison E, Hanson M (2006) Review: developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporosis Int.* 17(3):337-47.
14. Schlussek MM, Dos Santos Vaz J, Kac G (2010) Birth weight and adult bone mass: a systematic literature review. *Osteoporosis Int.* Dec;21(12):1981-91.
15. Ay L, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA, Raat H, Steegers EA, et al. (2011) Foetal and postnatal growth and bone mass at 6 months: the Generation R Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* Feb;74(2):181-90.
16. de Bono S, Schoenmakers I, Ceesay M, Mendy M, Laskey MA, Cole TJ, et al. (2010) Birth weight predicts bone size in young adulthood at cortical sites in men and trabecular sites in women from The Gambia. *Bone.* [Article]. May;46(5):1316-21.
17. Dennison EM, Syddall HE, Sayer AA, Gilbody HJ, Cooper C (2005) Birth weight and weight at 1 year are independent determinants of bone mass in the seventh decade: the Hertfordshire cohort study. *Pediatr Res.* Apr;57(4):582-6.
18. Jensen RB, Vielwerth S, Frystyk J, Veldhuis J, Larsen T, Molgaard C, et al. (2008) Fetal growth velocity, size in early life and adolescence, and prediction of bone mass: association to the GH-IGF axis. *J Bone Miner Res.* Mar;23(3):439-46.
19. Jones G, Dwyer T (2000) Birth weight, birth length, and bone density in prepubertal children: evidence for an association that may be mediated by genetic factors. *Calcified tissue international.* Oct;67(4):304-8.

20. Saito T, Nakamura K, Okuda Y, Nashimoto M, Yamamoto N, Yamamoto M (2005) Weight gain in childhood and bone mass in female college students. *J Bone Miner Metab.*23(1):69-75.
21. Yarbrough DE, Barrett-Connor E, Morton DJ (2000) Birth weight as a predictor of adult bone mass in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int.*11(7):626-30.
22. Clark EM, Ness A, Tobias JH (2005) Social position affects bone mass in childhood through opposing actions on height and weight. *J Bone Miner Res.* Dec;20(12):2082-9.
23. Leunissen RW, Stijnen T, Boot AM, Hokken-Koelega AC (2008) Influence of birth size and body composition on bone mineral density in early adulthood: the PROGRAM study. *Clin Endocrinol (Oxf).* Sep;69(3):386-92.
24. Moraes AB, Zanini RR, Giugliani ER, Riboldi J (2011) [Trends in the proportion of low birth weight from 1994 to 2004 in Rio Grande do Sul State, Brazil: a multilevel analysis]. *Cad Saude Publica.* Feb;27(2):229-40.
25. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, et al. (2011) Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* May;22(5):1277-88.
26. Downs SH, Black N (1998) The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health.* Jun;52(6):377-84.
27. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* Sep 6;327(7414):557-60.
28. Vidulich L, Norris SA, Cameron N, Pettifor JM (2007) Infant programming of bone size and bone mass in 10-year-old black and white South African children. *Paediatr Perinat Epidemiol.* Jul;21(4):354-62.
29. Cooper C, Cawley M, Bhalla A, Egger P, Ring F, Morton L, et al. (1995) Childhood growth, physical activity, and peak bone mass in women. *J Bone Miner Res.* Jun;10(6):940-7.
30. McGuigan FE, Murray L, Gallagher A, Davey-Smith G, Neville CE, Van't Hof R, et al. (2002) Genetic and environmental determinants of peak bone mass in young men and women. *J Bone Miner Res.* Jul;17(7):1273-9.
31. Schluskel MM, de Castro JA, Kac G, da Silva AA, Cardoso VC, Bettiol H, et al. (2010) Birth weight and bone mass in young adults from Brazil. *Bone.* Apr;46(4):957-63.
32. Cooper C, Fall C, Egger P, Hobbs R, Eastell R, Barker D (1997) Growth in infancy and bone mass in later life. *Ann Rheum Dis.* Jan;56(1):17-21.
33. Gale CR, Martyn CN, Kellingray S, Eastell R, Cooper C (2001) Intrauterine programming of adult body composition. *J Clin Endocrinol Metab.* Jan;86(1):267-72.
34. Pearce MS, Birrell FN, Francis RM, Rawlings DJ, Tuck SP, Parker L (2005) Lifecourse study of bone health at age 49-51 years: the Newcastle thousand families cohort study. *J Epidemiol Community Health.* Jun;59(6):475-80.
35. te Velde SJ, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC (2004) Birth weight and musculoskeletal health in 36-year-old men and women: results from

- the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Osteoporos Int.* May;15(5):382-8.
36. Grimes DA, Schulz KF (2002) Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet.* Jan 26;359(9303):341-5.
 37. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, Petak SM, Bachrach LK, Shepherd JA, et al. (2004) Official positions of the international society for clinical densitometry. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* Aug;89(8):3651-5.
 38. Dennison E, Mohamed MA, Cooper C (2006) Epidemiology of osteoporosis. *Rheumatic diseases clinics of North America.* Nov;32(4):617-29.
 39. Hasselstrom H, Karlsson KM, Hansen SE, Gronfeldt V, Froberg K, Andersen LB (2006) Sex differences in bone size and bone mineral density exist before puberty. *The Copenhagen School Child Intervention Study (CoSCIS).* *Calcified tissue international.* Jul;79(1):7-14.
 40. Baroncelli GI, Saggese G (2000) Critical ages and stages of puberty in the accumulation of spinal and femoral bone mass: the validity of bone mass measurements. *Hormone research.* 54 Suppl 1:2-8.
 41. Mussolino ME, Gillum RF (2008) Low bone mineral density and mortality in men and women: the Third National Health and Nutrition Examination Survey linked mortality file. *Annals of epidemiology.* Nov;18(11):847-50.

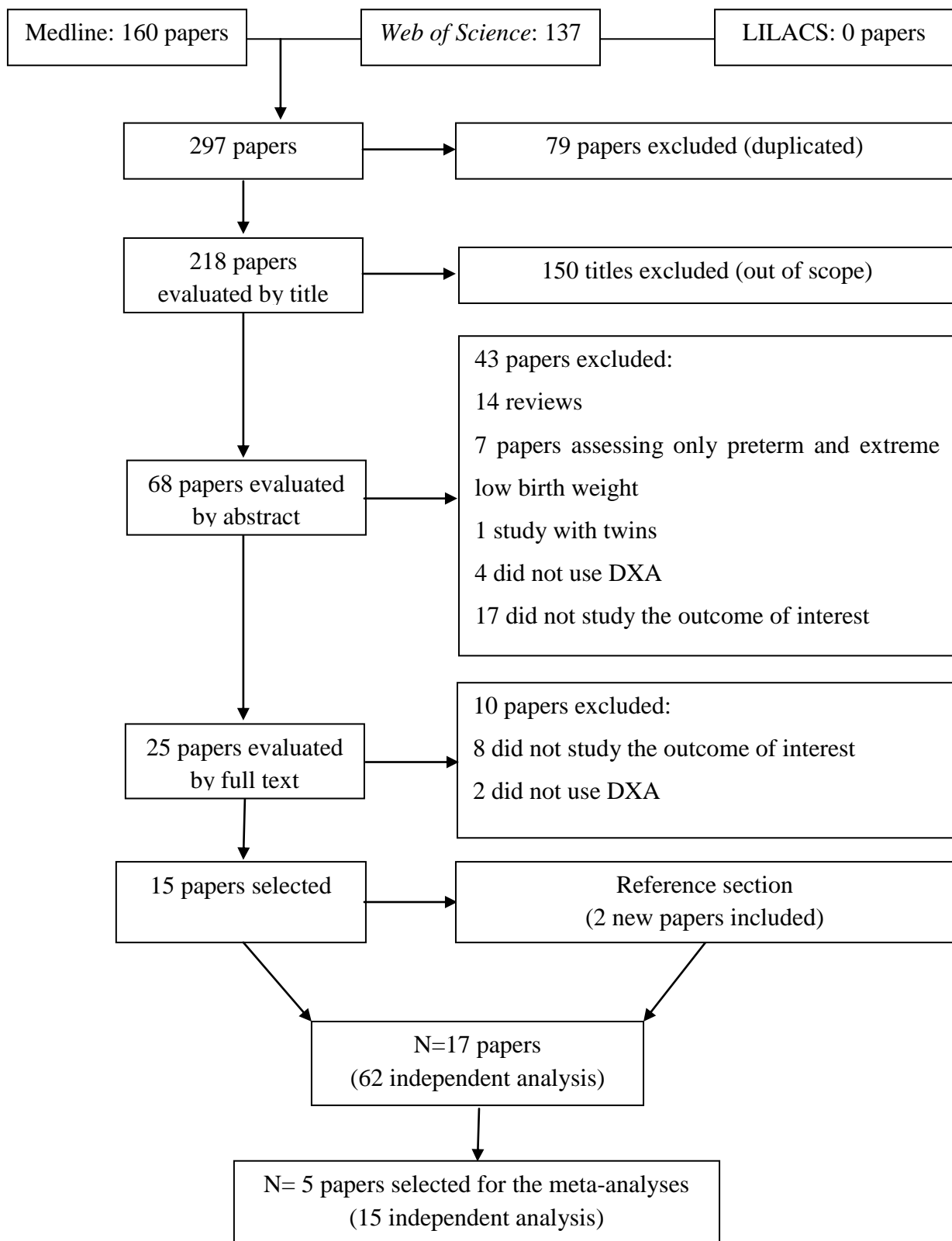


Figure 1. Systematic review's flowchart of articles assessing the association between birth weight and bone mass measured by DXA. July, 2011.

Table 1. Papers selected by systematic review evaluating the effect of birth weight on body mass density and/or body mass content measured by DXA at different age. N=17. July 2011.

Author country year	Age	Sex	N	Exposure	Outcome	Association	Measure	Statistics	Adjustment	Bias risk
<u>Papers evaluating children</u>										
Steer [6] United Kingdom 2011	9.9 years	Both	6876	BW continuous	BMC whole body BMD whole body	No Yes (-)	$\beta = -0.019$ (95%CI -0.050;0.012) $\beta = -0.068$ (95%CI -0.117, -0.018)	Linear regression	Sex, age, gestational age, parental height and weight, height and weight at 9.9 years	Low
Ay [15] Netherland 2011	6 months	Both	270	BW continuous	BMC whole body BMD whole body BMD spine	Yes (+) Yes (+) No	$\beta = 0.02$ (95%CI 0.01;0.02) $\beta = 0.002$ (95%CI 0.001;0.003) $\beta = 0.010$ (95%CI -0.010;0.020)	Linear regression	Sex, age and gestational age	Low
Vidulich [28] South Africa 2007	10 years	Both	476	BW continuous	BMC whole body BMC femur neck BMC spine	No No No	$\beta = 0.03$ (SE=0.02) $\beta = 0.05$ (SE=0.04) $\beta = 0.04$ (SE=0.04)	Linear regression	Race, gender, age, socio- economic status, bone age, height and weight at 10 years	Low
Jones [19] Australia 2000	8 years	Both	330	BW continuous	BMD femur neck BMD spine	Yes (+) Yes (+)	$\beta = 0.12$ $\beta = 0.13$	Linear regression	Adjusted for other growth variables and gender, breastfeeding, maternal smoking <i>in utero</i> , dietary calcium intake, sunlight exposure in winter, and sports participation	Low
<u>Papers evaluating adolescents and adults younger than 25 years</u>										

Schlusssel [31] Brazil 2010	23 -24 years	Both	496	BW continuous	BMC spine BMC femur neck BMD spine BMD femur neck	No No No No	$\beta=0.83$ (SE=0.71) $\beta=0.90$ (SE=0.41) $\beta=0.006$ (SE=0.008) $\beta=0.005$ (SE=0.009)	Linear regression	Sex, gestational age, skin color and lifestyle variables (physical activity level, smoking habits, alcohol consumption and calcium and protein intake)	Low
Leunissen [23] Netherland 2008	18 – 24 Years	Both	312	BW continuous	BMD whole body BMD spine	No Yes (-)	$\beta=-0.24$ $\beta=-1.65$	Linear regression	Age, gender, birth length SDS, adult height SDS, adult weight	Medium
deBono [16] Gambia 2010	17 -21 years	Masculine	68	BW continuous	BMC spine BMC whole body BMC femur neck	No No No	$\beta=0.02$ $\beta=-0.11$ $\beta=0.05$	Linear regression	Weight, height and age	Low
		Feminine	52		BMC spine BMC whole body BMC femur neck	No No Yes (+)	$\beta=-0.09$ $\beta=0.10$ $\beta=0.40$			
Jensen [18] Denmark 2008	16 – 19 years	Both	123	BW continuous	BMC whole body BMC spine BMD whole body BMD spine	Yes (+) Yes (+) No Yes (+)	$\beta=0.24$ (95%CI 0.04;0.45) $\beta=0.30$ (95%CI 0.13;0.48) $\beta=0.08$ (95%CI -0.11;0.27) $\beta=0.16$ (95%CI 0.004;0.31)	Linear regression	Crude	Low
Saito [20] Japan 2005	18 – 21 years	Feminine	86	BW continuous	BMC spine BMC femur neck BMD spine BMD femur neck	Yes (+) Yes (+) No Yes (+)	$r=0.30$ $r=0.25$ $r=0.21$ $r=0.23$	Correlation	Crude	Medium
McGuigan [30]	22 years	Masculine Feminine	244 216	BW continuous	BMD spine BMD spine	No No	No related in the paper	Linear regression	Age, height, weight, smoking,	Medium

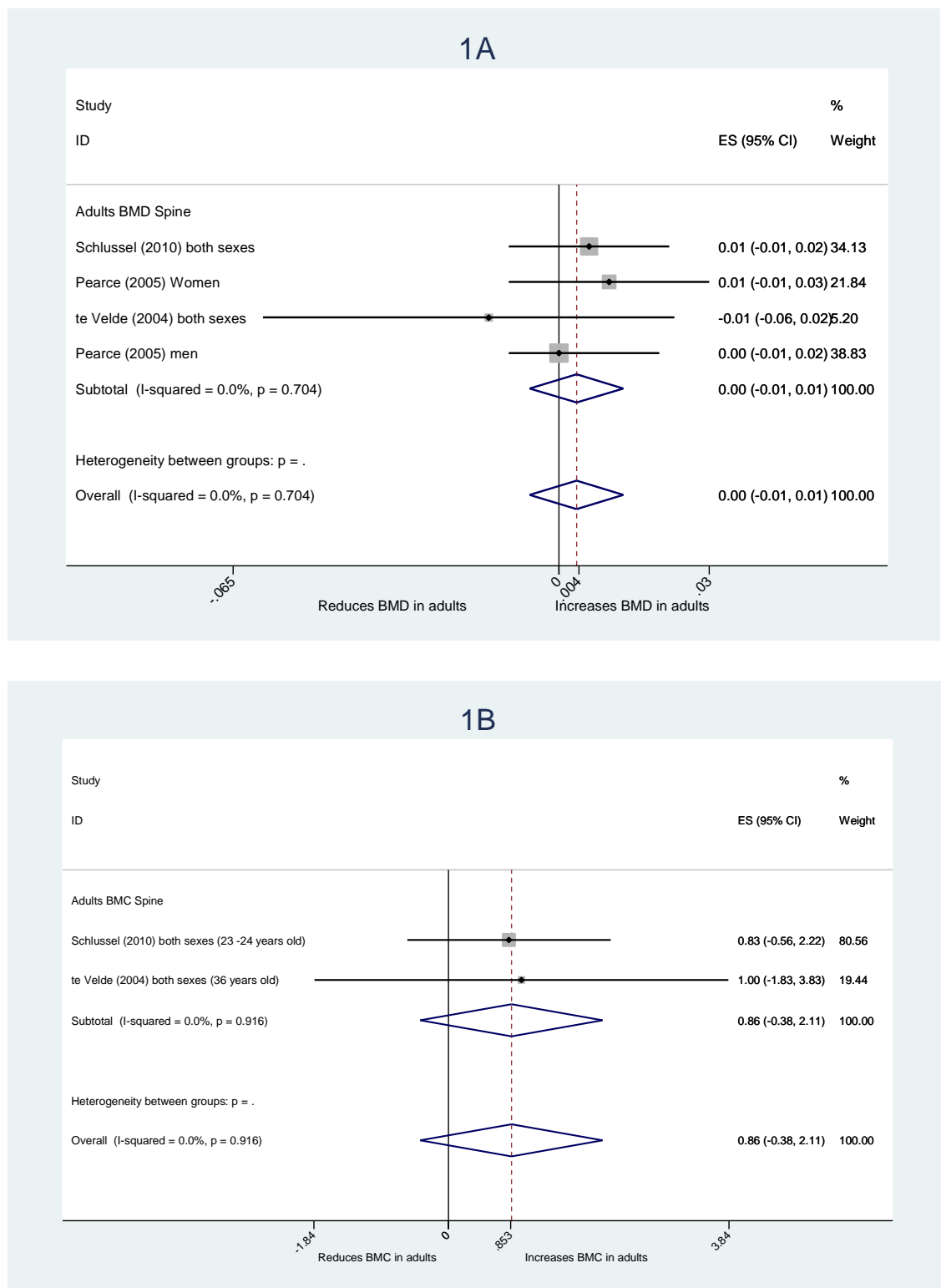
Ireland 2002									vitamin C, vitamin D, alcohol, energy, carbohydrate, protein, and exercise scores	
Cooper [29] United Kingdom 1995	21 years	Feminine	153	BW continuous	BMC spine BMC femur neck BMD spine BMD femur neck	No No No No	r=0.12 r=0.14 r=0.05 r=0.05	Correlation	Crude	Medium
Papers evaluating adults (25 years old or more)										
Pearce [34] United Kingdom 2005	49 – 51 years	Masculine	171	BW continuous	BMD spine	No	$\beta=0.01$ (95%CI -0.01; 0.03)	Linear regression	Weight	Low
		Feminine	218		BMD spine	No	$\beta=0.00$ (95%CI -0.01;0.02)			
Dennison [17] United Kingdom 2005	64.8 years	Masculine	498	BW continuous	BMC spine BMD spine	Yes (+) No	r=0.10 r=0.05	Correlation	Crude	Medium
	66.4 years	Feminine	468		BMC spine BMD spine	Yes (+) No	r=0.11 r=0.03			
teVelde [35] Netherland 2004	36 years	Both	268	BW continuous	BMC spine	No	$\beta=1.00$ (95%CI -1.83; 3.83)	Linear regression	Sex, body weight and lifestyle factors: weight-bearing activities or physical activities, pack-years of smoking, alcohol consumption, calcium intake	Low
					BMC whole body	No	$\beta=28.3$ (95%CI -95.4; 151.9)			
					BMD spine	No	$\beta=-0.014$ (95%CI -0.059; 0.023)			
					BMD whole body	No	$\beta=-0.004$ (95%CI -0.039; 0.031)			
Gale [33] United Kingdom 2001	70 – 75 years	Both	143	BW in three categories in kg (<3.15; 3.15 – 3.64; >3.64	BMC whole body	No	<3.15=22.43 3.15 – 3.64=22.85 >3.64=22.79	ANOVA Linear regression	Age, sex, height and weight	Low
					BMC femur neck	No	<3.15=4.15 3.15 – 3.64=4.31 >3.64=4.79			

					BMC spine	No	<3.15=65.94 3.15 – 3.64=68.88 >3.64=67.79			
Yarbrough [21] USA 2000	47 - 70 years	Feminine	305	BW in tertiles	BMC spine	Yes (+)	Low = 48.89 Medium = 51.09 High = 53.57	Generalized linear model	Age, BMI, alcohol use, exercise ≥3 times per week, current smoker, osteoarthritis, or use of estrogen replacement, calcium supplements, thyroid, thiazide or steroid medications.	Low
Cooper [32] United Kingdom 1997	63 – 73 years	Masculine	224	BW in three categories in kilograms (<3.3; 3.3- 3.75;>3.75)	BMD spine	No	<3.3=1.06 (SD=0.16) 3.3-3.75=1.08 (SD=0.20) >3.75=1.05 (SD =0.18)	Linear regression	Age	Low
					BMD femur neck	No	<3.3=0.81 (SD=0.12) 3.3-3.75=0.81 (SD=0.12) >3.75=0.80 (SD=0.13)			
					BMC spine	No	<3.3=73.5 (SD=14.4) 3.3-3.75=76.6 (SD=17.4) >3.75=76.8 (SD=15.7)			
					BMCfemur neck	No	<3.3=5.00 (SD=0.84) 3.3-3.75=5.13 (SD=0.81) >3.75=5.12 (SD=0.97)			
		Feminine	189		BMD spine	No	<3.3=0.86 (SD=0.18) 3.3-3.75=0.94 (SD=0.17) >3.75=0.93 (SD=0.16)			
					BMD femur neck	No	<3.3=0.70 (SD=0.09) 3.3-3.75=0.79 (SD=0.11) >3.75=0.21 (SD=0.09)			
					BMC spine	No	<3.3=50.7 (SD=12.8) 3.3-3.75=54.7 (SD=13.6) >3.75=55.0 (SD=11.6)			

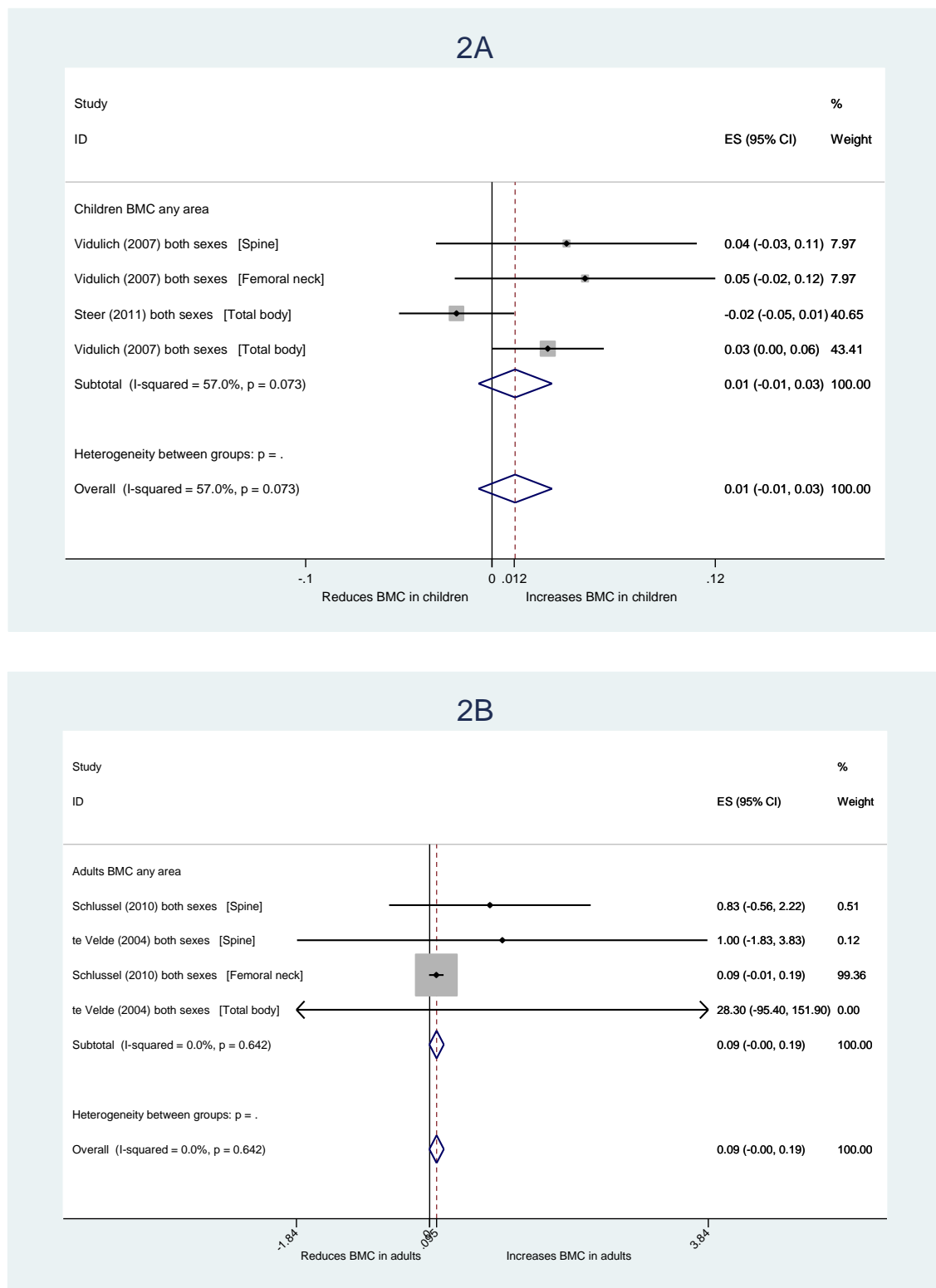
BMCfemur neck	No	$<3.3=3.78$ (SD=0.65) $3.3-3.75=3.95$ (SD=0.67) $>3.75=3.91$ (SD=0.56)
---------------	----	--

BMC – Body mineral content. BMD – Body mineral density. BW – Birth weight. (+/-) Positive or negative association. r – Correlation coefficient. β - Regression coefficient. SD – Standard deviation. SE – Standard error.

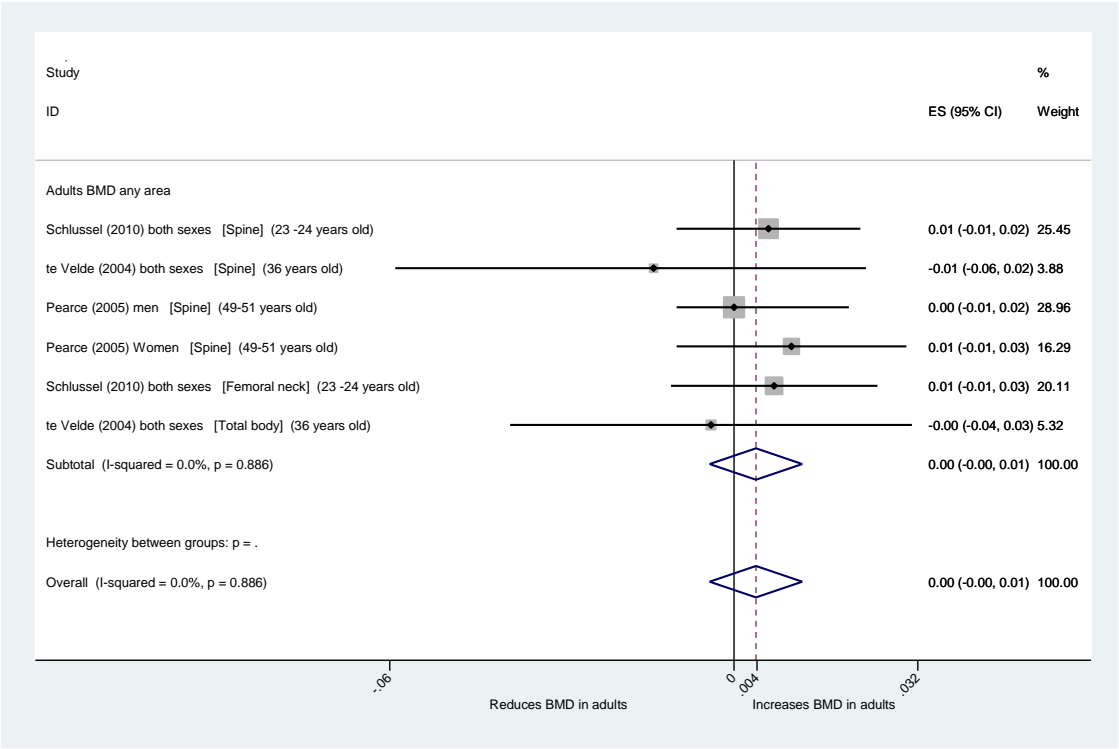
Graphic 1. Forest plot of studies assessing the association in adults between birth weight and bone mass density (BMD)(1A) and bone mass content (BMC)(1B) in spine. July, 2011.



Graphic 2. Forest plot of studies assessing the association between birth weight and bone mass content (BMC) in children (2A) and in adults (2B) by any anatomical area. July, 2011.



Graphic 3. Forest plot of studies assessing the association between birth weight and bone mass density (BMD) in adults by any anatomical area. July, 2011.



Artigo 2

Submetido para a revista científica *Journal of Adolescent Health*.

Lifecourse association of maternal smoking during pregnancy and offspring height: data from the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort

Jeovany Martínez-Mesa; MD MsC¹

Ana M. B. Menezes; MD PhD¹

David A. González; MD PhD²

Bernardo L. Horta; MD PhD¹

Alicia Matijasevich; MD PhD¹

Denise P. Gigante; PhD¹

Pedro C. Hallal; PhD¹

1. Postgraduate Program in Epidemiology. Federal University of Pelotas.

2. Postgraduate Program in Nutrition. Federal University of Santa Catarina.

Contact

Jeovany Martínez-Mesa

Rua Marechal Deodoro 1160

Pelotas, RS, Brazil

96020-220

Phone(fax): + 55 53 3284-1300

Email: jeovanyymm@yahoo.es

Word count (text): 1904 words;

Word count (abstract): 207 words

References: 22

Tables: 3

Acknowledgements

The cohort study is supported by the Wellcome Trust. The initial phases of the cohort were funded by the European Union and the Brazilian National Program for Centers of Excellence (PRONEX), National Research Council (CNPq), and Ministry of Health. None of these organizations influenced the

study design, the collection, analysis, and interpretation of data, the writing of the report, or the decision to submit the manuscript for publication.

Implications and contribution. Maternal smoking during pregnancy affects negatively offspring's height in infancy, childhood, and adolescence. This association is partially explained by impaired birth weight and birth size. No effects of partner smoking on offspring's height were found.

Abstract

Purpose. To evaluate the effect of (a) maternal smoking during pregnancy; and (b) partner smoking on offspring's height in infancy, childhood and adolescence.

Methods. All hospital live births from 1993 (5,249) were identified and these infants were followed up at several ages. Height for age, expressed as Z-scores using the WHO growth curves, was measured in all follow-up visits. Maternal smoking during pregnancy was collected retrospectively at birth and analyzed as number of cigarettes/day smoked categorized in four categories (never smoker, <10, 10 – 19 and ≥ 20 cigarettes/day). Partner smoking was analyzed as a dichotomous variable (No/Yes). Unadjusted and adjusted analyses were performed using linear regression.

Results. The prevalence of self-reported maternal smoking during pregnancy was 33.5%. In the crude analysis, the number of cigarettes/day smoked by the mother during pregnancy affected negatively offspring height in infancy, childhood and adolescence. After adjustment for confounders and mediators, this association remained statistically significant, although the magnitude of the regression coefficients was reduced. Paternal smoking was not associated with offspring's height in the adjusted analyses.

Conclusions. In addition to the well-known harmful effects of smoking, maternal smoking during pregnancy affects negatively offspring's height. Public health policies aimed at continuing to reduce the prevalence of maternal smoking during pregnancy must be encouraged.

Key words

Smoking. Height by Age. Body Height. Growth. Child. Adolescent. Cohort studies.

Introduction

The effect of modifiable variables early in life on several outcomes in later periods of life is an important aspect of public health. These early variables affect maternal and child under-nutrition which in turn have negative short and long-term consequences for the offspring's health (1-3).

According to the review published by Swanson et al. in 2009 (1), there is evidence of the harmful effects of maternal smoking during pregnancy on infant health, as well as in later stages of development. For that reason, programs to reduce maternal smoking rates have been strongly recommended (1). Another review published in 2008 by Victora et al. (2) showed that maternal and fetal under-nutrition have a negative effect on height and human capital of the offspring over the lifecourse. In addition, maternal smoking during pregnancy has been described as associated with intrauterine growth restriction and low birth weight (4), offspring's obesity (5-9) with a dose-response effect in childhood (10) and with shorter height (11) and stunting (12).

Previous papers from the 1993 and 2004 Pelotas birth cohorts in Brazil and from the ALSPAC birth cohort in UK found that maternal smoking during pregnancy was related to impaired linear growth in the first years of life and childhood, as well as it was associated with height components (13) and overweight in childhood (5, 6), and also with psychological disorders (14). However, Leary et al. discussed that due to the observational nature of most previous studies in this field, the possibility of residual confounding cannot be ruled out due to social patterning of smoking (5, 13).

In fact, there is a gap in the knowledge about the negative effects of maternal smoking during pregnancy and also from partner smoking, on the height of the offspring; there are few studies discussing this topic, especially using longitudinal data. The purpose of this paper was to evaluate the effect of the number of cigarettes/day smoked by the mother during pregnancy and by the partner on offspring's height. It was also aimed at evaluating the role of birth weight and birth size as mediators of this association using longitudinal data from the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study (15).

Methods

Pelotas is a 340,000 inhabitant city located in the extreme south of Brazil. A birth cohort study including all children whose family lived in the urban area of the city was launched in 1993. They originally comprised 5,249 individuals. Mothers were approached at the hospital, and a structured interview was carried out. Members of the 1993 Pelotas birth cohort were visited at 1, 3 and 6 months, 1, 4, 11 and 15 years. Detailed methodological information on the Pelotas birth cohort studies is available elsewhere (15).

Height was measured in all follow-ups and standardized using WHO growth curves transforming it to a continuous z-score of height for age. Prenatal maternal smoking was collected retrospectively at birth by asking the mother if she had smoking during pregnancy. The number of cigarettes/day smoked by the mother during pregnancy was also collected and it was categorized in four categories: never smoker, <10 cigarettes/day, 10 – 19 cigarettes/day and ≥ 20 cigarettes/day. Partner smoking was also collected retrospectively, and used as dichotomous (No/Yes).

Statistical analyses were performed using ANOVA or *t*-test for bivariate associations. After that, multivariable analyzes were performed using linear regression. The significance level of the tests was of 95% ($p < 0.05$). Power ($1 - \beta$) was calculated after the analyses and showed values higher than 90%. Analyses using data from one and four years old follow-ups were weighed due to an oversampling of low birth weight children. Statistical interactions between maternal and partner smoking, and also, among sex were tested. Statistical models included a crude analysis, a model adjusted for confounders (model 1) and two other models adjusted for mediators: model 2 (adjusted for height for age z-score at birth) and model 3 (adjusted for weight for age z-score at birth). Potential confounders in model 1 were: income (categorized into quintiles), maternal height (centimeters), maternal age (in years) and skin color (white/non-white). All confounders were collected at birth. All analyses including adolescents at 15 years old were adjusted for the cohort member's cigarette consumption and for pubertal status.

Informed consent was obtained from the mother or caretaker at each follow-up. All follow up visits were approved by the ethical committee of the Federal University of Pelotas.

Results

The prevalence of self-reported maternal smoking during pregnancy was 33.5% in the 1993 Pelotas birth cohort. A description of the sample is displayed in Table 1. The proportion of mothers who never smoked was 66.6% and smoking ≥ 20 cigarettes/day during pregnancy was 5.0%. In addition, 49.5% of partners were smokers.

Mean schooling level of mothers in each maternal smoking category was as follows: never smokers 7.2 years (SD=3.7); < 10 cigarettes/day 6.0 years (SD=3.4); 10 – 19 cigarettes/day 6.0 (SD=3.1) and ≥ 20 cigarettes/day 5.5 years (SD=3.2) ($p<0.001$). The mean maternal height was 160.0 cm (SD=6.8), 159.3 cm (SD=6.5), 159.8 cm (SD=6.6) and 159.1 cm (SD=6.8) for never smoker, < 10 , 10 – 19 and ≥ 20 cigarettes/day respectively ($p=0.017$) (data not shown in tables).

Table 2 presents the description of the z-score height for age according to the number of cigarettes/day smoked by the mother during pregnancy and by the partner. A negative trend association between the number of cigarettes/day smoked by the mother during pregnancy and height for age z-score was detected in all ages (p -value <0.001). In addition, the mean height for age z-score among offspring of mother who had a smoker partner during pregnancy was lower than among mothers without a smoker partner for all ages ($p<0.001$).

The results of the crude and adjusted linear regression are shown in Table 3. In the crude analyses, the number of cigarettes/day smoked by the mother was negatively associated with height for age z-score in all follow-ups (p -value <0.001). After adjustment for confounders (model 1), this association remained (p -value <0.001), but the value of the regression coefficients were reduced for more than 10%. After adjustment for mediators (model 2 and 3), the regression coefficients also decreased, but associations remained statistically significant (p -value <0.05).

The effect of partner smoking on height for age z-score of the offspring was negative in all ages when crude analyses were performed (Table 3). After adjustment for confounding (model 1), the effect remained only at birth ($\beta=-0.10$; -0.18 ; -0.02). This association at one, four, 11 and 15 years old did not remain statistically significant (p -value >0.05). After adjustment for mediators (model 2 and 3), there were no effects of partner smoking on offspring height

(p-value >0.05). Analyzing the statistical models (Table 3) we can observe that model 2 and model 3 explained the highest quantity of variance (all adjusted-R² between 17.9% and 62.9%).

Discussion

Maternal smoking during pregnancy affects negatively the offspring height through infancy, childhood and adolescence showing a negative dose-response effect of the number of cigarettes/day smoked by the mother during pregnancy on offspring's height in all ages. In addition, birth weight and birth size could be mediators in the theoretical causal chain linking maternal smoking and offspring's height. Partner smoking showed no effect on offspring height after adjustment for confounders. The effect of the number of cigarettes/day smoked by the mother became weaker after adjustment suggesting that confounding may play a role. The adjusted-R² values showed that full adjusted models explained a substantial quantity of height variance at different ages.

Previous publications described that children born from smoking mothers are different from those born to non-smoking mothers in several aspects including maternal schooling, breastfeeding, diarrhea, pneumonia, hospitalizations, etc. (5, 6, 13, 14). Our results are in accordance with others previously described. A paper by Matijasevich et al. using data from Pelotas birth cohorts described the negative effect of maternal smoking during pregnancy on child's height (6). This work evaluated prenatal maternal smoking and height in childhood, but neither adolescence was evaluated nor the effect according with the number of cigarettes/day smoked by the mother (6). This approach using number of cigarettes/day smoked by the mother allowed us to evaluate a dose-response negative effect of maternal smoking during pregnancy on offspring's height at infancy, childhood and adolescence.

Our results showed that the effect of partner smoking on offspring height disappeared after adjustment for confounding. These findings agree with previous reports (6, 13). In other longitudinal studies that evaluated the effect of maternal smoking during pregnancy on the development of mental health problems during childhood (14), the effect of paternal smoking also disappeared when adjusted for maternal smoking. Taken together, these findings suggest

that the effect of secondhand smoke is less important than the effect of maternal active smoking during pregnancy.

Leary and colleagues studied the effect of partner smoking on child body composition (5). They described a weaker association between partner smoking and body composition in child as compared to the association with maternal smoking, concluding that confounding by social factors rather than a direct effect of maternal smoking is a possible explanation (5).

In relation to the mediating role of newborn's anthropometrical characteristics, our results indicate that weight and length at birth are mediators in the possible chain linking maternal smoking on offspring height. Our results are in accordance with Leary et al. on the possible role of birth weight as a mediator linking maternal smoking during pregnancy and offspring height and its components (13). Previous reports using data from the 1993 Pelotas birth cohort indicated that after adjustment for confounding birth weight was positively associated with height in early adolescence, pointing that a one z-score increase in birth length was associated with a 1.63 cm increase in height at 11 years (16). Association between birth weight and height during adolescence was reported previously by Gigante et al. in girls aged 19 years (17), but was not found in boys when studied at age 18 (18). On the other hand, the negative effect of maternal smoking on intrauterine growth retardation and birth weight was demonstrated previously by Horta et al. using the 1993 Pelotas birth cohort data (4).

Biologically, children of smoking mothers have lower concentrations of mediators that stimulate fetal growth such as insulin, insulin-like growth factor I, and IGF binding protein 3, with higher concentrations of hemoglobin and erythropoietin, perhaps attributed to fetal hypoxemia produced by maternal smoking (19). This disadvantage apparently remains as a negative lifecourse effect, producing impaired growth during childhood (6) and consequently, reducing height and its components (13).

The prevalence of maternal smoking during pregnancy among mothers from the 1993 Pelotas birth cohort suggests a high frequency of this harmful practice. Improvements in the prenatal and overall healthcare system in Brazil in general (20, 21) perhaps will improve this figure in medium-term.

Our paper has some limitations. The major limitation is that the number of cigarettes/day smoked by the mother was collected by self-report. Mothers who know that smoking during pregnancy is harmful for her babies usually lie about the use of tobacco or report a lower smoke practice than the real one (22). Another limitation is the lack of father height information for being used in the adjusted analyzes.

Conclusions

Maternal smoking during pregnancy affects negatively the offspring's height in infancy, childhood and adolescence and part of this effect is due to size and weight at birth. Paternal smoking has no effect on offspring height. Public health policies aimed at reducing the prevalence of maternal smoking must be emphasized.

References

1. Swanson JM, Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Developmental origins of health and disease: environmental exposures. *Semin Reprod Med.* 2009 Sep;27(5):391-402.
2. Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet.* 2008 Jan 26;371(9609):340-57.
3. Stein AD, Wang M, Martorell R, Norris SA, Adair LS, Bas I, et al. Growth patterns in early childhood and final attained stature: Data from five birth cohorts from low- and middle-income countries. *Am J Hum Biol.* 2010 Oct 23;22:353-59.
4. Horta BL, Victora CG, Menezes AMB, Halpern R, Barros FC. Low birthweight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1997;11(2):140-51.
5. Leary SD, Smith GD, Rogers IS, Reilly JJ, Wells JC, Ness AR. Smoking during pregnancy and offspring fat and lean mass in childhood. *Obesity (Silver Spring).* 2006 Dec;14(12):2284-93.
6. Matijasevich A, Brion MJ, Menezes AM, Barros AJ, Santos IS, Barros FC. Maternal smoking during pregnancy and offspring growth in childhood: 1993 and 2004 Pelotas cohort studies. *Arch Dis Child.* 2011 Mar 3.
7. Al Mamun A, Lawlor DA, Alati R, O'Callaghan MJ, Williams GM, Najman JM. Does maternal smoking during pregnancy have a direct effect on future offspring obesity? Evidence from a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol.* 2006 Aug 15;164(4):317-25.
8. Toschke AM, Montgomery SM, Pfeiffer U, von Kries R. Early intrauterine exposure to tobacco-inhaled products and obesity. *Am J Epidemiol.* 2003 Dec 1;158(11):1068-74.

9. Salsberry PJ, Reagan PB. Dynamics of early childhood overweight. *Pediatrics*. 2005 Dec;116(6):1329-38.
10. von Kries R, Toschke AM, Koletzko B, Slikker W, Jr. Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. *Am J Epidemiol*. 2002 Nov 15;156(10):954-61.
11. Chen A, Pennell ML, Klebanoff MA, Rogan WJ, Longnecker MP. Maternal smoking during pregnancy in relation to child overweight: follow-up to age 8 years. *Int J Epidemiol*. 2006 Feb;35(1):121-30.
12. Koshy G, Delpisheh A, Brabin BJ. Dose response association of pregnancy cigarette smoke exposure, childhood stature, overweight and obesity. *Eur J Public Health*. 2010 Dec 1.
13. Leary S, Davey Smith G, Ness A. Smoking during pregnancy and components of stature in offspring. *Am J Hum Biol*. 2006 Jul-Aug;18(4):502-12.
14. Brion MJ, Victora C, Matijasevich A, Horta B, Anselmi L, Steer C, et al. Maternal smoking and child psychological problems: disentangling causal and noncausal effects. *Pediatrics*. 2010 Jul;126(1):e57-65.
15. Victora CG, Hallal PC, Araujo CL, Menezes AM, Wells JC, Barros FC. Cohort profile: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2008 Aug;37(4):704-9.
16. Araújo CL, Hallal PC, Nader GA, Menezes AMB, Victora CG. Size at birth and height in early adolescence: a prospective birth cohort study. *Cad Saude Publ*. 2008;24(4):871-78.
17. Gigante DP, Horta BL, Lima RC, Barros FC, Victora CG. Early life factors are determinants of female height at age 19 years in a population-based birth cohort (Pelotas, Brazil). *J Nutr*. 2006 Feb;136(2):473-8.
18. Gigante DP, Nazmi A, Lima RC, Barros FC, Victora CG. Epidemiology of early and late growth in height, leg and trunk length: findings from a birth cohort of Brazilian males. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Feb 27;3(63):375-81.
19. Ingvarsson RF, Bjarnason AO, Dagbjartsson A, Hardardottir H, Haraldsson A, Thorkelsson T. The effects of smoking in pregnancy on factors influencing fetal growth. *Acta Paediatr*. 2007 Mar;96(3):383-6.
20. Victora CG, Barreto ML, do Carmo Leal M, Monteiro CA, Schmidt MI, Paim J, et al. Health conditions and health-policy innovations in Brazil: the way forward. *Lancet*. 2011 Jun 11;377(9782):2042-53.
21. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet*. 2011 May 21;377(9779):1778-97.
22. Dietz PM, Homa D, England LJ, Burley K, Tong VT, Dube SR, et al. Estimates of nondisclosure of cigarette smoking among pregnant and nonpregnant women of reproductive age in the United States. *Am J Epidemiol*. 2011 Feb 1;173(3):355-9.

Table 1. Description of the participants from the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study.

Variables	1993	
	N	Prevalence (95% CI)
Number of cigarettes/day smoked by the mother during pregnancy		
Never smoker	3496	66.6 (65.4;67.9)
<10 cigarettes/day	1114	21.2 (20.1;22.3)
10 - 19 cigarettes/day	376	7.2 (6.5;7.9)
≥ 20 cigarettes/day	260	5.0 (4.4;5.5)
Partner smoking		
No	2428	50.5 (48.5 – 52.5)
Yes	1378	49.5 (46.8 – 52.2)
Sex		
Female	2606	49.7 (47.7 – 51.6)
Male	2642	50.3 (48.4 – 52.2)
Skin color		
White	4058	77.3 (76.0 – 78.6)
Non white	1189	22.7 (20.4 – 25.3)
Family income (quintiles)		
1 (poorest)	1031	20.1 (17.7 – 22.6)
2	1195	23.3 (20.9 – 25.8)
3	889	17.3 (14.8 – 20.0)
4	1001	19.5 (17.1 – 22.1)
5 (wealthiest)	1021	19.8 (17.4 – 22.4)
Tanner's stage		
1	89	2.5 (0.3 – 7.9)
2	386	11.1 (8.2 – 14.7)
3	1212	34.7 (32.0 – 37.5)
4	1241	35.6 (32.9 – 38.4)
5	561	16.1 (13.1 – 19.3)

95%CI: 95% confidence interval

Table 2. Mean of height for age z-score at different ages by number of cigarettes/day smoked by the mother during pregnancy and partner smoking. The 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study.

Age	Variable	N	Mean (S.E.)	p-value
At birth	Number of cigarettes/day smoked by the mother during pregnancy			
	Never smoke	3406	-0.38 (0.02)	p<0.001**
	<10 cigarettes/day	1089	-0.78 (0.04)	
	10 – 19 cigarettes/day	371	-0.85 (0.06)	
	≥20 cigarettes/day	249	-0.94 (0.09)	
	Partner smoking			
At 1 years	No	2379	-0.42 (0.03)	p<0.001*
	Yes	2311	-0.62 (0.03)	
	Number of cigarettes/day smoked by the mother during pregnancy			
	Never smoke	910	-0.09 (0.04)	p<0.001**
	<10 cigarettes/day	297	-0.48 (0.09)	
	10 – 19 cigarettes/day	83	-0.79 (0.14)	
	≥20 cigarettes/day	72	-0.76 (0.15)	
At 4 years	Partner smoking			
	No	638	-0.07 (0.05)	p<0.001*
	Yes	616	-0.40 (0.07)	
	Number of cigarettes/day smoked by the mother during pregnancy			
	Never smoke	833	-0.05 (0.04)	p<0.001**
	<10 cigarettes/day	259	-0.41 (0.08)	
	10 – 19 cigarettes/day	76	-0.62 (0.11)	
	≥20 cigarettes/day	63	-0.75 (0.12)	
At 11 years	Partner smoking			
	No	577	-0.07 (0.05)	p<0.001*
	Yes	560	-0.34 (0.07)	
	Number of cigarettes/day smoked by the mother during pregnancy			
	Never smoke	2951	0.08 (0.02)	p<0.001**
	<10 cigarettes/day	951	-0.11 (0.03)	
	10 – 19 cigarettes/day	330	-0.24 (0.06)	
	≥20 cigarettes/day	208	-0.43 (0.08)	
	Partner smoking			
	No	2064	0.09 (0.02)	p<0.001*

	Yes	2023	-0.10 (0.02)	
	Number of cigarettes/day smoked by the mother during pregnancy			
	Never smoke	2738	-0.06 (0.02)	p<0.001**
	<10 cigarettes/day	880	-0.29 (0.03)	
At 15 years	10 – 19 cigarettes/day	293	-0.33 (0.06)	
	≥20 cigarettes/day	183	-0.46 (0.07)	
	Partner smoking			
	No	1919	-0.06 (0.02)	p<0.001*
	Yes	1854	-0.23 (0.02)	

S.E.. – standard error; * *t*-test; ** Linear trend test

Table 3. Height for age z-score at different ages in offspring according with number of cigarettes/day smoked by the mother during pregnancy and partner smoking. The 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort.

Model	Variable	At birth			At one year			At four year			At 11 year			At 15 year		
		N	β (95%CI)	p-value	N	β (95%CI)	p-value	N	β (95%CI)	p-value	N	β (95%CI)	p-value	N	β (95%CI)	p-value
Crude	Number of maternal cigarettes/day		$R^2=2.3\%$			$R^2=3.6\%$			$R^2=3.8\%$			$R^2=1.5\%$			$R^2=1.6\%$	
	Never smoke		0.0	<0.001		0.0	<0.001		0.0	<0.001		0.0	<0.001		0.0	<0.001
	<10 cigarettes/day	5115	-0.39 (-0.49;-0.30)		1361	-0.39 (-0.56;-0.22)		1244	-0.36 (-0.52;-0.20)		4440	-0.19 (-0.27;-0.10)		4094	-0.23 (-0.31;-0.16)	
	10 – 19 cigarettes/day		-0.47 (-0.61;-0.32)			-0.70 (-0.98;-0.42)			-0.57 (-0.80;-0.34)			-0.32 (-0.45;-0.20)			-0.27 (-0.39;-0.16)	
	≥ 20 cigarettes/day		-0.56 (-0.73;-0.38)			-0.67 (-0.97;-0.37)			-0.70 (-0.95;-0.45)			-0.51 (-0.67;-0.35)			-0.40 (-0.54;-0.25)	
Model 1	Partner smoking		$R^2=0.5\%$			$R^2=1.6\%$			$R^2=1.2\%$			$R^2=0.7\%$			$R^2=0.7\%$	
	No	4690	0.0	<0.001	1250	0.0	<0.001	1145	0.0	<0.001	3773	0.0	<0.001	3773	0.0	<0.001
	Yes		-0.19 (-0.27;-0.11)			-0.36 (-0.51;-0.21)			-0.26 (-0.41;-0.12)			-0.20 (-0.26;-0.13)			-0.16 (-0.22;-0.10)	
	Number of maternal cigarettes/day		$R^2=4.6\%$			$R^2=19.1\%$			$R^2=20.0\%$			$R^2=14.5\%$			$R^2=21.5\%$	
	Never smoke		0.0	<0.001		0.0	<0.001		0.0	<0.001		0.0	<0.001		0.0	<0.001
Model 2	<10 cigarettes/day	4569	-0.36 (-0.46;-0.26)		1222	-0.20 (-0.38;-0.02)		1121	-0.21 (-0.38;-0.03)		3987	-0.09 (-0.17;-0.01)		3019	-0.14 (-0.21;-0.06)	
	10 – 19 cigarettes/day		-0.46 (-0.61;-0.30)			-0.44 (-0.75;-0.14)			-0.33 (-0.58;-0.09)			-0.22 (-0.35;-0.10)			-0.18 (-0.31;-0.06)	
	≥ 20 cigarettes/day		-0.58 (-0.77;-0.40)			-0.54 (-0.85;-0.22)			-0.51 (-0.78;-0.24)			-0.36 (-0.51;-0.20)			-0.28 (-0.43;-0.13)	
	Partner smoking															
	No		0.0	<0.001		0.0	0.193		0.0	0.531		0.0	0.070		0.0	0.399
Model 3	Yes		-0.10 (-0.18;-0.02)			-0.10 (-0.25;0.05)			-0.04 (-0.18;0.09)			-0.06 (-0.13;0.01)			-0.03 (-0.09;0.04)	
	Number of maternal cigarettes/day					$R^2=33.8\%$			$R^2=26.9\%$			$R^2=18.6\%$			$R^2=26.5\%$	
	Never smoke	---	---	---		0.0	0.042		0.0	0.004		0.0	<0.001		0.0	0.006
	<10 cigarettes/day		---		1194	-0.03 (-0.20;0.13)		1094	-0.11 (-0.27;0.06)		3923	-0.01 (-0.10;0.07)		2974	-0.07 (-0.15;0.01)	
	10 – 19 cigarettes/day		---			-0.17 (-0.46;0.11)			-0.18 (-0.42;0.06)			-0.14 (-0.27;-0.02)			-0.10 (-0.22;0.02)	
Model 3	≥ 20 cigarettes/day		---			-0.29 (-0.59;0.01)			-0.36 (-0.61;-0.11)			-0.27 (-0.42;-0.12)			-0.16 (-0.31;-0.01)	
	Partner smoking															
	No		---	---		0.0	0.308		0.0	0.713		0.0	0.103		0.0	0.815
	Yes		---			-0.07 (-0.21;0.07)			-0.02 (-0.16;0.11)			-0.06 (-0.12;0.01)			-0.01 (-0.07;0.06)	
	Number of maternal cigarettes/day		$R^2=62.9\%$			$R^2=31.2\%$			$R^2=25.6\%$			$R^2=17.9\%$			$R^2=25.6\%$	
Model 3	Never smoke		0.0	0.161		0.0	0.044		0.0	0.004		0.0	0.003		0.0	0.003
	<10 cigarettes/day	4568	-0.06 (-0.13;-0.01)		1210	-0.04 (-0.21;0.12)		1109	-0.11 (-0.28;0.06)		3951	-0.02 (-0.10;0.06)		2996	-0.07 (-0.15;0.01)	
	10 – 19 cigarettes/day		-0.02 (-0.12;0.08)			-0.17 (-0.45;0.12)			-0.18 (-0.42;0.06)			-0.14 (-0.27;-0.02)			-0.10 (-0.22;0.02)	
	≥ 20 cigarettes/day		-0.06 (-0.17;0.06)			-0.30 (-0.60;0.01)			-0.36 (-0.62;-0.10)			-0.26 (-0.41;-0.11)			-0.18 (-0.33;-0.03)	
	Partner smoking															
Model 3	No		0.0	0.856		0.0	0.294		0.0	0.711		0.0	0.130		0.0	0.753
	Yes		-0.01 (-0.05;0.05)			-0.08 (-0.22;0.07)			-0.03 (-0.16;0.11)			-0.05 (-0.12;0.01)			-0.01 (-0.07;0.05)	

Model 1: Adjusted for confounding (paternal smoking, family income, maternal height, maternal age, skin color). At 15 years old, analyses were also adjusted for adolescent smoking and pubertal status.

Model 2: Model 1 + z-score height for age at birth.

Model 3: Model 1 + z-score weight for age at birth.

p-values: Wald's Test for trend.

β : Linear regression coefficient.

R^2 : Squared correlation coefficient adjusted by degrees of freedom

Artigo 3

A ser submetido em inglês para a revista científica *Osteoporosis International*.

Título do manuscrito.

Fumo na gravidez, peso ao nascer e massa óssea aos 18 anos. Coorte de nascimento de 1993, Pelotas, Brasil.

Autores e afiliação.

Jeovany Martínez-Mesa

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas.
Rio Grande do Sul. Brasil.

Ana Maria Baptista Menezes

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas.
Rio Grande do Sul. Brasil.

David Alejandro González

Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Universidade Federal de Santa Catarina.
Brasil.

Ludmila Correa Muniz

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas.
Rio Grande do Sul. Brasil.

Fernando César Wehrmeister

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas.
Rio Grande do Sul. Brasil.

Maria Cecilia Assunção

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas.
Rio Grande do Sul. Brasil.

Helen Gonçalves

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas.
Rio Grande do Sul. Brasil.

Pedro Curi Hallal

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas. Rio Grande do Sul. Brasil.

Conflito de interesses: Nenhum

Mini-resumo.

Avaliou-se o efeito do fumo na gravidez e do peso ao nascer sobre a massa óssea de adolescentes com 18 anos de idade, pertencentes à coorte de nascimento de 1993, Pelotas, Brasil. Não se observou efeito direto do fumo na gestação sobre a massa óssea após ajuste para fatores de confusão e, sim, uma associação direta do peso ao nascer com a massa óssea em ambos os sexos, aos 18 anos.

Resumo.

Objetivo: Avaliar o efeito do fumo materno e do companheiro na gravidez, e do peso ao nascer sobre a densidade mineral óssea (DMO) e o conteúdo mineral ósseo (CMO) nos filhos, aos 18 anos.

Métodos: Analisaram-se dados da coorte de nascimento de 1993, Pelotas. O fumo materno foi definido como o número de cigarros fumados por dia em quatro categorias e o do companheiro como fumante (sim/não). O peso ao nascer foi avaliado de forma contínua em quilogramas. A DMO e o CMO dos filhos aos 18 anos foram estimados por DXA e analisados como variáveis contínuas. Usou-se regressão linear simples e múltipla.

Resultados: O efeito do fumo na gestação, tanto materno como do companheiro sobre a DMO, assim como o fumo do companheiro sobre o CMO desapareceram após ajuste para confusão. O fumo materno apresentou efeito negativo sobre o CMO no sexo masculino, mas desapareceu após ajuste para o fumo do companheiro. O peso ao nascer apresentou efeito positivo sobre a DMO e o CMO, mesmo após ajuste para confusão e para altura aos 18 anos, em ambos os sexos [masculino DMO: $\beta=0,010$ (IC95% 0,002;0,017) $p<0,001$; CMO: $\beta=99,67$ (64,68;134,66) $p<0,001$; feminino, DMO: $\beta=0,011$ (IC95% 0,002;0,020) $p=0,016$; CMO: $\beta=81,94$ (IC95% 43,28;120,60) $p<0,001$].

Conclusões: Não se detectou efeito do fumo materno e do companheiro durante a gestação sobre a massa óssea após ajuste para fatores de confusão. O peso ao nascer esteve associado positivamente com a massa óssea em ambos os sexos, aos

18 anos. Políticas de saúde visando melhorar eventos precoces poderiam resultar em maiores ganhos de massa óssea ao longo da vida.

Palavras-chaves: Smoking; Birth Weight; Bone Mass; Bone Density; Bone Content, Absorptiometry, Photon; Longitudinal Studies.

Introdução

Evidências mostram que o fumo durante a gravidez é prejudicial para o recém-nascido [1-3], sobretudo, afetando de forma negativa o peso ao nascer [2, 3]. Nas últimas décadas, tem crescido o interesse em avaliar o efeito de eventos precoces, como fumo na gestação [4] e peso ao nascimento [5, 6], sobre a saúde óssea, na tentativa de entender o papel dessas exposições na fisiopatologia da osteoporose [7]. Atualmente, a osteoporose é considerada como uma condição clínica de grande importância para a saúde pública mundial pelas consequências das fraturas de baixa energia que sofrem os indivíduos com tal quadro degenerativo [8]. Aqueles indivíduos que não alcançaram o pico de massa óssea, momento de máxima acumulação de cálcio nos ossos, terão maiores riscos de fraturas osteoporóticas na vida adulta [8]. Por isso é importante conhecer os fatores que influenciam o ganho de massa óssea na infância e adolescência.

O primeiro estudo longitudinal de base populacional que avaliou e descreveu o efeito negativo do fumo materno sobre a densidade mineral óssea (DMO) na coluna e no fêmur, em 330 crianças com 8 anos de idade, foi publicado em 1999 por Jones et al [9]. Posteriormente, o efeito do fumo materno e do companheiro durante a gestação sobre a massa óssea foi avaliado em 7121 crianças com 9,9 anos de idade na coorte de ALSPAC, no ano 2011, indicando que filhas de mães fumantes tiveram maior conteúdo mineral ósseo (CMO) ao final da infância. Tal efeito não foi observado entre os meninos [4], o que segundo os autores deveu-se à maior ocorrência de obesidade nas meninas nesta faixa etária [10].

Quanto ao peso ao nascer, foi observado um efeito positivo do mesmo sobre a massa óssea de adultos nas revisões de Baird et al [5] e de Schluskel et al [6]. Entre adolescentes, as evidências ainda são inconclusivas, o que motiva a realização de mais estudos para avaliar a associação entre peso ao nascer e massa óssea, tendo em vista que a adolescência é a faixa etária próxima da aquisição do pico de massa óssea.

Devido ao pequeno número de estudos sobre o assunto, especialmente entre adolescentes, decidiu-se avaliar, na coorte de nascimento de 1993, Pelotas, o efeito do fumo materno e do companheiro na gravidez sobre a DMO e CMO aos 18 anos de idade, bem como o efeito do peso ao nascer e o seu possível papel mediador entre o fumo na gestação e a massa óssea.

Métodos

Todos os nascidos vivos em 1993 (N=5265), residentes na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, foram considerados elegíveis para um estudo de coorte de nascimentos, sendo incluídos 5249 no estudo (16 recusas). Subamostras desta coorte foram visitadas com um, três e seis meses de vida e com um, quatro, seis e nove anos de idade. Informações detalhadas sobre o estudo foram previamente publicadas [11]. Em 2004-05, 2008 e 2011-12 quando os jovens tinham 11, 15 e 18 anos de idade, respectivamente, foram conduzidos novos acompanhamentos objetivando encontrar todos os participantes da coorte original. No presente estudo, foram utilizadas informações coletadas no estudo perinatal [11] e no acompanhamento dos 18 anos.

Aos 18 anos foram entrevistados 4106 adolescentes, que somados aos 169 óbitos, corresponderam a uma taxa de acompanhamento de 81,4%. Os jovens responderam questionários sobre dados socioeconômicos, de saúde geral e mental. Além disso, foram realizados exames para avaliar a composição corporal, dentre os quais a densitometria óssea, através do uso de um equipamento DXA *Lunar Prodigy Advance* (GE, Alemanha). As medidas foram realizadas por dois técnicos previamente treinados. Um total de 3855 participantes foram avaliados nesse aparelho em relação ao corpo inteiro. Os 251 não avaliados incluíram 10 recusas, 60 grávidas ou com suspeita de gravidez, 11 cadeirantes e/ou com deformações ósteo-articulares e 105 indivíduos que apresentavam alguns dos seguintes critérios de exclusão: com placas ou parafusos metálicos permanentes, com objetos metálicos não removíveis, como *piercing* e/ou correntes e indivíduos que excediam as linhas de demarcação do aparelho (com obesidade extrema e altura superior a 192 cm).

Os desfechos avaliados foram a DMO do corpo inteiro em gramas por centímetro quadrado (g/cm^2) e o CMO em gramas (g). Ambos foram usados nas análises como variável contínua.

As exposições de interesse foram o fumo materno e do companheiro durante a gravidez e o peso ao nascer, coletados no estudo perinatal. O fumo materno foi coletado retrospectivamente após o nascimento da criança, e incluiu tanto o hábito de fumar em qualquer momento durante a gravidez (sim/não) quanto o número de cigarros fumados por dia. Com base nestas informações, o fumo materno na gravidez foi agrupado em quatro categorias: não fumante; 0-10 cigarros; 10-19 cigarros e ≥ 20 cigarros por dia. O fumo do companheiro durante a gravidez foi usado como variável dicotômica (fumante: “sim” ou “não”). A variável peso ao nascer foi avaliada como contínua, em quilogramas.

As variáveis utilizadas para ajuste, referentes ao estudo perinatal, incluíram: renda familiar ao nascer em quintis, escolaridade materna em anos completos de estudo, cor da pele materna (branca ou não branca), idade da mãe em anos completos, altura materna em centímetros e idade gestacional em semanas, obtida a partir da data da última menstruação. Para aqueles que não tinham tal informação, a idade gestacional foi estimada segundo o escore do Dubowitz [12].

As análises foram estratificadas por sexo considerando as evidências existentes na literatura que indicam a presença de modificação de efeito, sendo realizados testes de interação estatística para testar esta hipótese. O valor-p de significância estatística para testes de interação usado nas análises foi de 10% ($p < 0,10$). Na análise bivariada foram usados testes paramétricos para avaliar as diferenças de médias da DMO e do CMO entre as categorias da variável fumo na gestação. Para as exposições dicotômicas, foi usado test-*t* e na avaliação daquelas politômicas ordinais usou-se teste para tendência linear. A associação entre o peso ao nascer contínuo e a DMO e o CMO foi avaliada utilizando-se o teste de correlação de Pearson. Nas análises brutas e ajustadas foi usada a regressão linear, com testes de Wald de heterogeneidade ou de tendência. Na análise ajustada, foram construídos quatro modelos diferentes, sendo que a cada modelo eram adicionadas novas variáveis de forma progressiva. O modelo 1 incluiu variáveis sociodemográficas como possíveis fatores de confusão (renda familiar, escolaridade, cor da pele, idade e altura materna). O modelo 2 adicionou as variáveis fumo materno e fumo do companheiro durante a gestação, que se comportariam como fatores de confusão tanto entre si como para peso ao nascer. No modelo 3 acrescentou-se o peso ao nascer (como variável contínua) e a idade gestacional, como possíveis mediadores entre fumo na gestação e massa óssea. Finalmente, no modelo 4 acrescentou-se a

altura aos 18 anos no ajuste. Foi realizado cálculo do poder estatístico dos testes, dado o número de participantes nas categorias de fumo materno e o mesmo foi maior do que 80%, no caso da DMO para detectar diferenças maiores de 0,290 e 0,250 g/cm² para o sexo masculino e feminino, respectivamente, entre a categoria de não fumante e fumante ≥ 20 cigarros/dia. Para o CMO, as diferenças entre tais categorias teriam que ser maiores de 160 e 110 g para o sexo masculino e feminino, respectivamente. Com relação ao fumo do companheiro o poder foi maior do que 80% para detectar diferenças na DMO maiores de 0,137 e 0,110 g/cm²; e no CMO de 165 e 155 g para o sexo masculino e feminino, respectivamente. Já o poder estatístico foi de 100% para detectar diferenças pequenas na associação entre o peso ao nascer e DMO/CMO em ambos sexos. Todas as análises foram realizadas usando *Stata 12.0 Software (StataCorp, College Station, Texas)*.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas. Todos os participantes assinaram Termo de Consentimento Informado.

Resultados

A coorte de nascimento de Pelotas de 1993 é originalmente composta por 2604 meninos (49,5%) e 2641 meninas (50,5%). Aos 18 anos, 3855 jovens possuíam dados de densitometria do corpo inteiro. Desses, 1906 (49,4%) são do sexo masculino e 1949 (50,6%) do sexo feminino. Na Tabela 1 apresenta-se uma comparação entre os participantes do presente estudo (n=3855) e as perdas de acompanhamento (por qualquer motivo n=1225 perdas/exclusões + 169 óbitos) por sexo. Pode ser observado que a prevalência de baixo peso ao nascer (<2500g) nos homens foi maior entre as perdas (11,5% (9,2;13,9)) do que entre os acompanhados (7,7 (11,5%(9,2;13,9); p=0,002). Observa-se também na Tabela 1 que as proporções de fumo materno e do companheiro durante a gestação não foram diferentes entre os acompanhados e as perdas nem entre os homens e nem entre as mulheres. Foi testada interação entre o fumo do pai e o fumo da mãe durante a gestação (p=0,768), entre o fumo da mãe e o sexo do adolescente (p=0,209), e entre o peso ao nascer e o sexo (p<0,001). Por tal motivo, todas as análises foram estratificadas segundo o sexo.

As variáveis contínuas, segundo sexo, para os acompanhados aos 18 anos e para as perdas de acompanhamento são apresentadas na Tabela 2. Observa-se que

as médias para DMO, CMO e altura aos 18 anos foram maiores no sexo masculino. A média de peso ao nascer foi menor entre as perdas tanto para o sexo masculino como para o feminino. Outra diferença encontrada, no sexo masculino, foi maior média de idade gestacional nos acompanhados em relação às perdas. Entre as mulheres, aquelas não acompanhadas apresentaram menor média de altura da mãe, menor idade das mães e menor escolaridade materna.

Na Tabela 3, encontram-se as médias de DMO e CMO estratificadas por sexo, segundo categorias de fumo na gestação, materno e do companheiro. Com relação ao fumo materno, observou-se associação inversa entre o número de cigarros fumados/dia e as médias de DMO e CMO entre os homens. Entre as mulheres, a tendência inversa com o fumo materno foi observada somente para o CMO. Em relação ao fumo do companheiro na gravidez, somente no sexo masculino as médias de DMO e CMO aos 18 anos foram menores entre filhos de mães cujos companheiros eram fumantes.

O peso ao nascer mostrou-se correlacionado positivamente com a DMO e CMO. No sexo masculino, os coeficientes de correlação para DMO e CMO foram $r=0,14$ e $r=0,26$ ($p<0,001$), respectivamente. Já no sexo feminino, os coeficientes foram $r=0,10$ e $r=0,24$ ($p<0,001$) para a associação com DMO e CMO respectivamente (dados não apresentados em tabelas).

Os resultados da regressão linear bruta e ajustada para o sexo masculino são apresentados na Tabela 4. O efeito sobre a DMO do fumo materno e do companheiro durante a gestação evidenciado na análise bruta desaparece após o ajuste para fatores sociodemográficos (modelo 1). Por sua vez, o peso ao nascer se manteve positivamente associado com a DMO em todos os modelos ($p<0,05$ em todos os casos), com um coeficiente de regressão de aproximadamente 0,020 nos modelos 1, 2 e 3. Somente no modelo ajustado para altura atual (modelo 4), o valor do coeficiente mostrou importante redução.

A associação inversa entre o fumo materno na gravidez e o CMO aos 18 anos nos homens (Tabela 4) reduziu a sua magnitude de efeito após ajuste para fatores sociodemográficos e perdeu associação após ajuste para o fumo do companheiro ($p=0,06$). Por sua vez, o efeito adverso do fumo do companheiro durante a gestação sobre o CMO observado na análise bruta desapareceu após ajuste para variáveis sociodemográficas. Quando o peso ao nascer foi avaliado de forma contínua, observou-se uma associação forte e positiva em todos os modelos ($p<0,001$), sendo

que mais uma vez o coeficiente de regressão mostrou uma queda de quase 50% ao ajustar para a altura do jovem (modelo 4).

Na Tabela 5 encontram-se os resultados das regressões bruta e ajustada, para avaliar o efeito do fumo materno e do companheiro na gravidez sobre a DMO e o CMO no sexo feminino. Quando avaliado o efeito do fumo na gestação sobre a DMO, tanto o fumo materno como o do companheiro, não mostraram associação nas análises brutas e em nenhum dos modelos utilizados ($p > 0,05$). O peso ao nascer apresentou associação positiva em todos os modelos ($p < 0,05$), mantendo-se associado à DMO mesmo após inclusão da altura atual da jovem (modelo 4). Em relação ao efeito do fumo na gravidez sobre o CMO aos 18 anos (Tabela 5), o mesmo somente foi observado para o fumo materno, na análise bruta, desaparecendo após ajuste para confusão. O peso ao nascer apresentou forte associação positiva sobre o CMO em todas as análises ($p < 0,001$), incluindo o modelo 4.

Discussão

Aparentemente não existe efeito do fumo na gestação, tanto materno como do companheiro, sobre a DMO aos 18 anos. Para o CMO, foi encontrado efeito negativo e fraco do fumo materno na gravidez, principalmente entre os jovens do sexo masculino. O efeito do fumo do companheiro sobre o CMO desapareceu após ajuste para o fumo materno. Diferentemente do fumo na gestação, o peso ao nascer apresentou forte efeito positivo sobre a DMO e o CMO, mesmo após ajuste para a altura dos jovens aos 18 anos, em ambos os sexos.

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo que a priori se propôs avaliar o papel do fumo materno e do companheiro na gestação, assim como do peso ao nascer, sobre a massa óssea no final da adolescência. Esta idade é de grande importância, tendo em vista que é o período em que o indivíduo está próximo de alcançar o máximo acúmulo de cálcio ósseo nas diferentes regiões anatômicas. Tal processo é conhecido como pico de massa óssea [7], e é dependente de fatores genéticos e ambientais [13]. Existem evidências de que as pessoas que não atingem o pico de massa óssea ao final da adolescência apresentam maiores incidências de fraturas osteoporóticas em idades posteriores, por terem maiores taxas de perdas ósseas [7, 14]. Sendo assim, é de grande importância conhecer e intervir sobre aqueles fatores modificáveis que afetam negativamente este evento.

Algumas limitações do presente estudo devem ser mencionadas; a) o fato de as informações sobre fumo materno na gestação terem sido coletadas de forma retrospectiva após o nascimento. Sabe-se que as pessoas, especialmente as mães, tendem a informar menores taxas de fumo durante a gestação [15], tendo em vista saberem que se trata de um vício nocivo, não somente para elas como também para os seus filhos. Apesar desta limitação, a mesma poderia ter afetado os resultados no sentido conservador; b) a falta de informação do fumo do companheiro quanto à quantidade de cigarros fumados; c) o fato de que indivíduos muito altos ou muito obesos não tenham sido avaliados por limitações próprias do equipamento; d) o poder estatístico foi $<80\%$ para detectar pequenas diferenças encontradas nas associações entre os efeitos do fumo na gravidez (materno e do companheiro) sobre a massa óssea (DMO/CMO) aos 18 anos em ambos os sexos.

Como aspecto positivo do estudo destaca-se o fato de a medida da DMO e do CMO ter sido avaliada através do DXA, que atualmente é considerado o padrão ouro para avaliar a massa óssea [16]. Além disso, o fato de se tratar de um estudo longitudinal com alta taxa de acompanhamento (81,4% aos 18 anos) garante a representatividade da amostra estudada, apesar de algumas diferenças estatisticamente significantes em relação às perdas de acompanhamento.

O ajuste para altura aos 18 anos pode ser interpretado de diversas maneiras. Primeiro, como um mediador na cadeia causal entre variáveis precoces, como o fumo na gravidez e o peso ao nascer, e DMO e CMO aos 18 anos. Sendo assim, no caso do peso ao nascer podemos dizer que parte do efeito sobre a massa óssea passa pela altura. Entretanto, tendo em vista que a associação entre peso ao nascer e massa óssea se manteve após ajuste para a altura, pressupõe-se a existência de outros caminhos causais além do avaliado. Em relação ao fumo na gravidez, o seu efeito sobre a massa óssea aos 18 anos desapareceu após ajuste para fatores de confusão. Apesar disso, o ajuste para a altura como possível mediador foi realizado, sendo observado uma inversão do efeito sobre o CMO entre os meninos. Este achado pode ser atribuído a um efeito mediador da altura.

A DMO é estimada em centímetros quadrados (área, bidimensional) e o ajuste para altura poderia corrigir a falta de volume. Já o CMO é fornecido em gramas, sendo o ajuste para a altura atual ainda mais importante. Imaginemos uma pessoa de 190 cm de estatura comparada com uma de 150 cm; evidentemente a primeira

deverá ter maior CMO do que a segunda, sendo que o ajuste para a altura atual contribuiria para corrigir tal diferença.

Os efeitos do peso ao nascer sobre a massa óssea, observados no presente estudo, são consistentes com outros achados da literatura avaliados em diferentes faixas etárias. Para a faixa etária dos adultos, foram recentemente publicadas duas revisões sistemáticas indicando o efeito positivo do peso ao nascer sobre a massa óssea [5, 6]. Nas crianças, os efeitos do peso ao nascer sobre a massa óssea também foram avaliados. Vidulich et al. não encontraram associação entre o peso ao nascer e o CMO entre crianças com 10 anos de idade na África do Sul [17]. Em outro estudo, Steer et al. encontraram associação negativa entre o peso ao nascer e a DMO em crianças de 10 anos no estudo de ALSPAC [18]. Jones et al., por sua vez, mostraram associação positiva com a DMO entre crianças australianas com 8 anos de idade [19]. Analisando adolescentes entre 16 e 19 anos, Jensen et al. encontraram associação positiva entre o peso ao nascer e CMO no corpo inteiro, mas não quando foi avaliada a DMO [20]. Outros autores que avaliaram o corpo inteiro não encontraram associação [21]. Cooper et al. teorizam e atribuem um papel principal ao eixo hipotálamo-hipófise indicando o peso ao nascer como um preditor dos níveis basais de hormônio do crescimento (GH) e cortisol, dois hormônios ativos sobre o esqueleto e envolvidos não apenas no pico de massa óssea como também nas posteriores taxas de perdas [7].

Em relação ao fumo na gravidez, são poucos os estudos disponíveis avaliando o seu efeito em longo prazo sobre a massa óssea dos filhos. Macdonald-Wallis et al. detectaram o fumo materno na gravidez associado a maiores valores de CMO em meninas de 10 anos concluindo que tais achados devem-se ao fato de que filhos de mães fumantes seriam mais obesas ao final da infância [4]. Nesse sentido, existem evidências prévias de que o fumo materno na gravidez se associa com obesidade nos filhos durante a infância [10] e que o peso atual é um importante preditor da massa óssea [13].

Os nossos achados indicam que a associação entre fumo na gestação e massa óssea desaparece ao ser controlado para fatores de confusão. Peso ao nascer, entretanto, tem um efeito direto com massa óssea ao final da adolescência, mesmo após ajuste para fatores de confusão.

Conclusão.

O peso ao nascer está associado positivamente com a massa óssea em ambos os sexos, aos 18 anos, enquanto o efeito do fumo materno e do companheiro durante a gestação não tem associação direta com a DMO e o CMO ao final da adolescência. Políticas de saúde visando melhorar eventos precoces poderiam resultar em maiores ganhos de massa óssea ao longo da vida.

Bibliografia.

1. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S (2011) Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update.* Sep-Oct;17(5):589-604.
2. Wang X, Tager IB, Van Vunakis H, Speizer FE, Hanrahan JP (1997) Maternal smoking during pregnancy, urine cotinine concentrations, and birth outcomes. A prospective cohort study. *Int J Epidemiol.* Oct;26(5):978-88.
3. Ward C, Lewis S, Coleman T (2007) Prevalence of maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure during pregnancy and impact on birth weight: retrospective study using Millennium Cohort. *BMC Public Health.*7:81.
4. Macdonald-Wallis C, Tobias JH, Davey Smith G, Lawlor DA (2011) Parental smoking during pregnancy and offspring bone mass at age 10 years: findings from a prospective birth cohort. *Osteoporos Int.* Jun;22(6):1809-19.
5. Baird JBJ, Kurshid MA, Kim M, Harvey N, Dennison E, Cooper C (2011) Does birthweight predict bone mass in adulthood? A systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis Int.* [Review]. May;22(5):1323-34.
6. Schlussek MM, Dos Santos Vaz J, Kac G (2010) Birth weight and adult bone mass: a systematic literature review. *Osteoporos Int.* Dec;21(12):1981-91.
7. Cooper C, Westlake S, Harvey N, Javaid K, Dennison E, Hanson M (2006) Review: developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.*17(3):337-47.
8. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, et al. (2011) Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* May;22(5):1277-88.
9. Jones G, Riley M, Dwyer T (1999) Maternal smoking during pregnancy, growth, and bone mass in prepubertal children. *J Bone Miner Res.* Jan;14(1):146-51.
10. Oken E, Levitan EB, Gillman MW (2008) Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* Feb;32(2):201-10.
11. Victora CG, Hallal PC, Araujo CL, Menezes AM, Wells JC, Barros FC (2008) Cohort profile: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol.* Aug;37(4):704-9.
12. Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C (1970) Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr.* Jul;77(1):1-10.
13. McGuigan FE, Murray L, Gallagher A, Davey-Smith G, Neville CE, Van't Hof R, et al. (2002) Genetic and environmental determinants of peak bone mass in young men and women. *J Bone Miner Res.* Jul;17(7):1273-9.
14. Cooper C, Walker-Bone K, Arden N, Dennison E (2000) Novel insights into the pathogenesis of osteoporosis: the role of intrauterine programming. *Rheumatology (Oxford, England).* Dec;39(12):1312-5.
15. Dietz PM, Homa D, England LJ, Burley K, Tong VT, Dube SR, et al. (2011) Estimates of nondisclosure of cigarette smoking among pregnant and

- nonpregnant women of reproductive age in the United States. *Am J Epidemiol.* Feb 1;173(3):355-9.
16. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, Petak SM, Bachrach LK, Shepherd JA, et al. (2004) Official positions of the international society for clinical densitometry. *J Clin Endocrinol Metab.* Aug;89(8):3651-5.
 17. Vidulich L, Norris SA, Cameron N, Pettifor JM (2007) Infant programming of bone size and bone mass in 10-year-old black and white South African children. *Paediatric and perinatal epidemiology.* Jul;21(4):354-62.
 18. Steer CD, Tobias JH (2011) Insights into the programming of bone development from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Am J Clin Nutr.* Dec;94(6 Suppl):1861S-4S.
 19. Jones G, Dwyer T (2000) Birth weight, birth length, and bone density in prepubertal children: evidence for an association that may be mediated by genetic factors. *Calcif Tissue Int.* Oct;67(4):304-8.
 20. Jensen RB, Vielwerth S, Frystyk J, Veldhuis J, Larsen T, Molgaard C, et al. (2008) Fetal growth velocity, size in early life and adolescence, and prediction of bone mass: association to the GH-IGF axis. *J Bone Miner Res.* Mar;23(3):439-46.
 21. de Bono S, Schoenmakers I, Ceesay M, Mendy M, Laskey MA, Cole TJ, et al. (2010) Birth weight predicts bone size in young adulthood at cortical sites in men and trabecular sites in women from The Gambia. *Bone.* [Article]. May;46(5):1316-21.

Tabela 1. Descrição da amostra e das perdas, conforme o sexo. Coorte de nascimento de Pelotas, 1993.

Variáveis	Masculino			Feminino		
	Percentual (IC95%)		Valor-p*	Percentual (IC95%)		Valor-p*
	Acompanhados (n=1906)	Perdas (n=698)		Acompanhados (n=1949)	Perdas (n=692)	
Cigarros fumados/dia pela mãe na gestação						
Não fumante	67,9 (65,8;70,0)	66,9 (63,4;70,4)	0,640	66,7 (64,7;68,8)	62,4 (58,9;66,0)	0,066
<10	20,4 (18,7;22,3)	19,9 (16,9;22,9)		21,7 (19,9;23,5)	23,3 (20,1;26,4)	
10 – 19	7,2 (6,0;8,3)	7,7 (5,7;9,7)		6,9 (5,7;8,0)	7,4 (5,4;9,3)	
≥20	4,4 (3,4;5,3)	5,4 (3,7;7,1)		4,7 (3,7;5,6)	6,9 (5,0;8,8)	
Fumo do companheiro na gestação [#]						
Não	51,2 (48,8;53,5)	51,1 (47,2;55,0)	0,979	49,9 (47,6;52,2)	49,8 (45,9;53,7)	0,984
Sim	48,8 (46,5;51,2)	48,9 (45,0;52,8)		50,1 (47,8;52,4)	50,2 (46,2;54,1)	
Peso ao nascer						
≥ 2500 gramas	92,3 (91,1;93,5)	88,4 (86,1;90,8)	0,002	89,5 (88,2;90,9)	88,3 (85,9;90,7)	0,390
< 2500 gramas	7,7 (6,5;8,9)	11,5 (9,2;13,9)		10,5 (9,1;11,8)	11,7 (9,2;14,1)	
Renda ao nascer (quintis)						
1 (mais rico)	19,3 (17,5;21,1)	22,5 (19,4;25,7)	0,179	19,4 (17,6;21,3)	21,5 (18,4;24,6)	0,271
2	24,8 (22,8;26,7)	22,7 (19,5;25,9)		21,7 (19,8;23,5)	24,1 (20,9;27,4)	
3	17,4 (15,6;19,1)	16,1 (13,3;18,9)		18,1 (16,4;20,0)	16,0 (13,2;18,8)	
4	19,6 (17,8;21,4)	17,5 (14,6;20,3)		20,5 (18,7;22,3)	18,2 (15,3;21,2)	
5	18,9 (17,2;20,7)	21,2 (18,1;24,3)		20,3 (18,5;22,1)	20,0 (17,0;23,1)	
Cor da pele da mãe						
Branca	77,2 (75,3;79,1)	80,2 (77,3;83,2)	0,096	76,7 (74,8;78,6)	77,2 (74,0;80,3)	0,795
Não branca	22,8 (20,9;24,7)	19,8 (16,8;22,7)		23,3 (21,4;25,2)	22,8 (19,7;26,0)	

* Qui-quadrado para heterogeneidade

[#] Até 8% de valores *missing*

IC95% Intervalo de confiança de 95%

Tabela 2. Descrição da amostra e das perdas conforme sexo para variáveis contínuas. Coorte de nascimento de Pelotas, 1993.

Variáveis	Masculino			Feminino		
	Média (IC95%)			Média (IC95%)		
	Acompanhados (n=1906)	Perdas (n=698)	Valor-p*	Acompanhados (n=1949)	Perdas (n=692)	Valor-p*
Densidade mineral óssea (g/cm ²)	1,224 (1,220;1,228)	---	---	1,134 (1,130; 1,137)	---	
Conteúdo mineral ósseo (gramas)	2956,43 (2935,68; 2977,18)	---	---	2410,99 (2393,43;2428,54)	---	
Altura atual (cm)	173,7 (173,4;174,0)	---	---	161,0 (160,8;161,3)	---	
Peso ao nascer (kg) [#]	3,24 (3,21;3,27)	3,15 (3,10;3,20)	<0,001	3,12 (3,09;3,14)	3,03 (2,98;3,07)	<0,001
Idade gestacional (semanas) [#]	39,4 (39,3;39,5)	39,1 (38,9;39,5)	0,016	39,48 (39,38;39,58)	39,3 (39,1;39,5)	0,101
Altura materna (cm) [#]	159,8 (159,5;160,1)	159,9 (159,4;160,4)	0,776	159,9 (159,6;160,2)	159,3 (158,7;159,8)	0,029
Idade materna (anos) [#]	26,1 (25,8;26,4)	25,7 (25,2;26,2)	0,204	26,1 (25,9;26,4)	25,6 (25,2;26,1)	0,046
Escolaridade materna (anos # completos)	6,8 (6,6;6,9)	6,9 (6,6;7,2)	0,479	6,8 (6,6;6,9)	6,4 (6,1;6,7)	0,045

* Teste-t

Até 0,8% de perdas

Tabela 3. Médias de densidade mineral óssea (DMO) e conteúdo mineral ósseo (CMO) entre categorias de fumo materno e do companheiro na gestação (N=3855). Coorte de nascimento de Pelotas, 1993.

Variável	Masculino		Feminino	
	DMO	CMO	DMO	CMO
	Valor-p Média (IC95%)	Valor-p Média (IC95%)	Valor-p Média (IC95%)	Valor-p Média (IC95%)
Cigarros fumados/dia pela mãe na gestação	P=0,009**	P<0,001**	P=0,562**	0,040**
Não fumante	1,227 (1,222;1,232)	2977,26 (2951,96;3002,56)	1,135 (1,131;1,139)	2422,97 (2401,47;2444,48)
<10	1,226 (1,216;1,236)	2950,57 (2905,12;2996,02)	1,133 (1,125;1,140)	2394,94 (2356,91;2432,97)
10 – 19	1,206 (1,191;1,220)	2861,45 (2791,68;2931,22)	1,127 (1,113;1,141)	2372,52 (2301,17;2443,86)
≥20	1,202 (1,183;1,221)	2815,77 (2708,69;2922,85)	1,135(1,119;1,151)	2370,79(2300,69;2440,88)
Fumo do companheiro	P=0,001*	P=0,001*	P=0,298*	P=0,192*
Não	1,231 (1,225;1,237)	2990,86 (2960,15;3021,56)	1,135 (1,130;1,140)	2421,72 (2395,06;2448,38)
Sim	1,216 (1,210;1,223)	2920,72 (2890,35;2951,10)	1,131 (1,126;1,136)	2397,49 (2372,60;2422,38)

*teste-t; ** ANOVA; CMO – conteúdo mineral ósseo; DMO – densidade mineral óssea; IC95% – Intervalo de confiança de 95 %

Tabela 4. Efeitos do fumo materno e do companheiro durante a gestação e do peso ao nascer sobre a densidade e o conteúdo mineral ósseo aos 18 anos. Sexo masculino. Coorte de nascimento de Pelotas, 1993.

Variáveis	N	Bruta Valor-p β (IC95%)	N	Modelo 1 Valor-p β (IC95%)	N	Modelo 2 Valor-p β (IC95%)	N	Modelo 3 Valor-p β (IC95%)	N	Modelo 4 Valor-p β (IC95%)
Para densidade mineral óssea										
Cigarros fumados/dia pela mãe na gestação	1906	P=0,004**	1856	P=0,133**	1710	P=0,384**	1706	P=0,994**	1703	P=0,645**
Não fumante		0,0		0,0		0,0		0,0		0,0
<10		-0,001 (-0,011;0,010)		0,003 (-0,007;0,014)		0,004 (-0,008;0,015)		0,008 (-0,004;0,020)		0,009 (-0,002;0,021)
10 – 19		-0,021 (-0,038;-0,004)		-0,016 (-0,033;0,001)		-0,014 (-0,032;0,004)		-0,008 (-0,026;0,010)		-0,006 (-0,023;0,012)
≥20		-0,025 (-0,046;-0,004)		-0,011 (-0,033;0,010)		-0,004 (-0,027;0,018)		0,001 (-0,021;0,023)		0,005 (-0,017;0,027)
Fumo do companheiro	1747	P=0,001*	1710	P=0,063*	1710	P=0,091*	1706	P=0,101*	1703	P=0,123*
Não		0,0		0,0		0,0		0,0		0,0
Sim		-0,015 (-0,023;-0,006)		-0,009 (-0,018;0,001)		-0,008 (-0,017;0,001)		-0,008 (-0,017;0,001)		-0,007 (-0,016;0,002)
Peso ao nascer (kg)	1903	P<0,001**	1853	P<0,001**	1707	P<0,001**	1706	P<0,001**	1703	P=0,022**
		0,025 (0,017;0,033)		0,020 (0,012;0,029)		0,022 (0,013;0,031)		0,021 (0,012;0,030)		0,011 (0,002;0,020)
Para conteúdo mineral ósseo										
Cigarros fumados/dia pela mãe na gestação	1906	P<0,001**	1856	P=0,011**	1710	P=0,061**	1706	P=0,871**	1703	P=0,244**
Não fumante		0,0		0,0		0,0		0,0		0,0
<10		-26,69 (-78,79;25,416)		-5,30 (-56,11;45,50)		-4,04 (-58,38;50,30)		35,94 (-17,72;89,61)		53,33 (6,24;100,43)
10 – 19		-115,81 (-196,93;-34,69)		-98,61 (-177,47;-19,75)		-90,69 (-175,39;-5,99)		-35,64 (-119,00;47,73)		-5,28 (-78,44;67,87)
≥20		-161,49 (-263,73;-59,26)		-90,46 (-190,79;9,87)		-58,82 (-163,56;45,92)		-9,87 (-113,20;93,45)		25,77 (-65,51;117,04)
Fumo do companheiro	1747	P=0,001*	1710	P=0,088*		P=0,186*	1706	P=0,166*	1703	P=0,195*
Não		0,0		0,0		0,0		0,0		0,0
Sim		-70,13 (-113,33;-26,94)		-37,17 (-79,81;5,48)		-29,46 (-73,14;14,22)		-30,11 (-72,75;12,54)		-24,71 (-62,15;12,72)
Peso ao nascer (kg)	1903	P<0,001**	1853	P<0,001**	1707	P<0,001**	1706	P<0,001**	1703	P<0,001**
		225,83 (187,92;263,74)		185,10 (147,29;222,98)		195,68 (155,65;235,71)		199,07 (156,53;241,61)		81,94 (43,28;120,60)

DMO – Densidade mineral óssea (g/cm²); CMO – Conteúdo mineral ósseo (g); N – Número de participantes; β – Coeficiente de regressão linear; IC95% – Intervalo de confiança 95%

* Teste de Wald para heterogeneidade

** Teste de Wald para tendência

Modelo 1: Ajustado para quintis de renda familiar ao nascer, escolaridade materna, cor da pele materna, idade e altura materna

Modelo 2: Modelo 1 + cigarros fumados/dia pela mãe na gestação e fumo do companheiro

Modelo 3: Modelo 2 + peso ao nascer e idade gestacional

Modelo 4: Modelo 3 + altura aos 18 anos

Tabela 5. Efeitos do fumo materno e do companheiro durante a gestação sobre a densidade e o conteúdo mineral ósseo aos 18 anos. Sexo feminino. Coorte de nascimento de Pelotas, 1993.

Variáveis	N	Bruta Valor-p β (IC95%)	N	Modelo 1 Valor-p β (IC95%)	N	Modelo 2 Valor-p β (IC95%)	N	Modelo 3 Valor-p β (IC95%)	N	Modelo 4 Valor-p β (IC95%)
Para densidade mineral óssea										
Cigarros fumados/dia pela mãe na gestação	1949	P=0,476**	1892	P=0,133**	1752	P=0,773**	1752	P=0,309**	1740	P=0,126**
Não fumante		0,0		0,0		0,0		0,0		0,0
<10		-0,002 (-0,011;0,006)		0,001 (-0,008;0,009)		0,001 (-0,008;0,011)		0,003 (-0,006;0,012)		0,006 (-0,003;0,015)
10 – 19		-0,008 (-0,021;0,006)		-0,003 (-0,017;0,011)		0,001 (-0,014;0,015)		0,004 (-0,010;0,019)		0,004 (-0,011;0,018)
≥20		0,001 (-0,016;0,016)		0,004 (-0,013;0,020)		0,002 (-0,015;0,019)		0,007 (-0,011;0,024)		0,012 (-0,005;0,029)
Fumo do companheiro	1796	P=0,298*	1752	P=0,777*	1752	P=0,728*	1752	P=0,897*	1740	P=0,876*
Não		0,0		0,0		0,0		0,0		0,0
Sim		-0,004 (-0,011;0,003)		-0,001 (-0,008;0,006)		-0,001 (-0,009;0,006)		-0,001 (-0,008;0,007)		-0,001 (-0,008;0,006)
Peso ao nascer (kg)	1947	P<0,001**	1891	P<0,001**	1752	P<0,001**	1752	P<0,001**	1752	P=0,016**
		0,016 (0,009;0,022)		0,015 (0,007;0,022)		0,017 (0,010;0,025)		0,017 (0,009;0,025)		0,010 (0,002;0,017)
Para conteúdo mineral ósseo										
Cigarros fumados/dia pela mãe na gestação	1949	P=0,049**	1897	P=0,157**	1756	P=0,330**	1752	P=0,465**	1740	P=0,041**
Não fumante		0,0		0,0		0,0		0,0		0,0
<10		-28,03 (-71,39;15,33)		-9,09 (-51,78;33,59)		-2,21 (-47,56;43,13)		18,39 (-26,06;62,84)		43,32 (3,07;83,56)
10 – 19		-50,46 (-120,74;19,82)		-40,99 (-109,41;27,43)		-26,39 (-97,92;45,13)		24,38 (-46,00;94,77)		22,72 (-41,20;86,63)
≥20		-52,19 (-136,18;31,81)		-42,20 (-124,07;39,67)		-37,16 (-122,63;48,31)		10,34 (-73,39;94,07)		62,84 (-14,03;139,70)
Fumo do companheiro	1796	P=0,192*	1756	P=0,459*	1756	P=0,593*	1707	P=0,998*	1740	P=0,972*
Não		0,0		0,0		0,0		0,0		0,0
Sim		-24,23 (-60,68;12,21)		-13,62 (-49,73;22,49)		-10,14 (-73,14;14,22)		-0,06 (-39,31;33,42)		-0,59 (-33,35;32,17)
Peso ao nascer (kg)	1947	P<0,001**	1896	P<0,001**	1756	P<0,001**	1752	P<0,001**	1740	P<0,001**
		184,16 (150,87;217,4)		157,92 (124,93;190,91)		165,80 (-47,34;27,07)		191,69 (154,20;229,17)		99,67 (64,68;134,66)

DMO – Densidade mineral óssea (g/cm²); CMO – Conteúdo mineral ósseo (g); N – Número de participantes; β – Coeficiente de regressão linear; IC95% – Intervalo de confiança 95%

* Teste de Wald para heterogeneidade

** Teste de Wald para tendência

Modelo 1: Ajustado para quintis de renda familiar ao nascer, escolaridade materna, cor da pele materna, idade e altura materna

Modelo 2: Modelo 1 + cigarros fumados/dia pela mãe na gestação e fumo do companheiro

Modelo 3: Modelo 2 + peso ao nascer e idade gestacional

Modelo 4: Modelo 3 + altura aos 18 anos

Matéria para a imprensa

“O fumo da mãe durante a gravidez afeta a altura dos filhos ao longo da vida”.

Pesquisadores do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas vêm realizando um estudo de acompanhamento dos nascidos em 1993, na cidade de Pelotas. Foi verificado que aqueles nascidos de mães que fumaram na gravidez tiveram menor estatura durante a infância e adolescência, comparados com os filhos de mães não fumantes.

Aos 18 anos de idade também foi avaliada a saúde dos ossos mediante densitometria. Este é um exame que avalia a quantidade de cálcio nos ossos através de um equipamento de última geração. O presente estudo constatou que filhos de mães fumantes na gravidez tiveram menor peso ao nascer e, menor quantidade de cálcio nos ossos no final da adolescência.

Segundo o doutorando Jeovany Martínez e a Professora Ana Menezes, autores principais da pesquisa, os achados corroboram os efeitos nocivos do tabagismo durante a gravidez. Sendo assim, afirmam os pesquisadores, além dos efeitos em curto prazo do tabagismo materno sobre a saúde da criança, tais como o baixo peso ao nascer, maior número de doenças respiratórias e mais chances de hospitalização, entre outros, existem efeitos ao longo da vida, como baixa estatura dos filhos e, uma pior saúde óssea. Os pesquisadores salientam que o tabagismo é prejudicial em todas as idades e para todas as pessoas; acredita-se que os presentes achados motivem as gestantes para a cessação do fumo.

Anexos

Anexo 1.

Perguntas dos questionários aplicados nos diferentes acompanhamentos a serem utilizadas no presente estudo.

a. Perinatal.

DADOS ANTROPOMÉTRICOS DA MÃE:

53. Quanto a senhora estava pesando logo antes de engravidar ou na primeira consulta do pré-natal? __ __ __, __ kg
54. Peso antes do parto: __ __ __, __ kg
55. Altura: __ __ __, __ cm

Agora eu fazer algumas perguntas sobre seus hábitos. Eu gostaria que a senhora pensasse em sua gravidez como se ela fosse dividida em três partes: do começo aos 3 meses, dos 4 aos 6 meses e dos 7 meses até o fim.

107. A senhora fumou durante a gravidez? (1) sim (2) não

108. A senhora costumava fumar nos primeiros 3 meses desta gravidez?
(1) Sim (2) Não, pular para a pergunta 113 (8) NSA

109. SE SIM: Fumava todos os dias?

(1) Sim (2) Não (8) NSA

110. SE SIM: Quantos cigarros fumava por dia: __ __ cigarros (88) NSA

111. SE NÃO: Quantos dias por semana fumava? __ dias (8) NSA

112. Quantos cigarros fumava por dia? __ __ cigarros (88) NSA

113. A senhora costumava fumar dos 4 aos 6 meses desta gravidez?

(1) Sim (2) Não, pular para a pergunta 118 (8) NSA

114. SE SIM: Fumava todos os dias?

(1) Sim (2) Não (8) NSA

115. SE SIM: Quantos cigarros fumava por dia: __ __ cigarros (88) NSA

116. SE NÃO: Quantos dias por semana fumava? __ dias (8) NSA

117. Quantos cigarros fumava por dia? __ __ cigarros (88) NSA

118. A senhora costumava fumar dos 7 meses até o fim da gravidez?

(1) Sim (2) Não, pular para a pergunta 123 (8) NSA

119. SE SIM: Fumava todos os dias?

(1) Sim (2) Não (8) NSA

120. SE SIM: Quantos cigarros fumava por dia: ___ cigarros (88) NSA

121. SE NÃO: Quantos dias por semana fumava? ___ dias (8) NSA

122. Quantos cigarros fumava por dia? ___ cigarros (88) NSA

118. A senhora costumava fumar dos 7 meses até o fim da gravidez?

(1) Sim (2) Não, pular para a pergunta 123 (8) NSA

119. SE SIM: Fumava todos os dias?

(1) Sim (2) Não (8) NSA

120. SE SIM: Quantos cigarros fumava por dia: ___ cigarros (88) NSA

121. SE NÃO: Quantos dias por semana fumava? ___ dias (8) NSA

122. Quantos cigarros fumava por dia? ___ cigarros (88) NSA

Agora gostaria de lhe fazer algumas perguntas a respeito da renda da família

137. No mês passado, quanto receberam as pessoas da casa ?

Pessoa1 Cr\$ _____ por mês ____, __ salários mínimos

Pessoa2 Cr\$ _____ por mês ____, __ salários mínimos

Pessoa3 Cr\$ _____ por mês ____, __ salários mínimos

Pessoa4 Cr\$ _____ por mês ____, __ salários mínimos

00 = NSA

138. A família tem outra fonte de renda?

Cr\$ _____ por mês ____, __ salários mínimos

Cr\$ _____ por mês ____, __ salários mínimos

00 = NSA

Agora vamos conversar um pouco sobre a senhora e o pai da <criança>

149. Qual é a sua idade? __ __ anos

154. Até que série a senhora completou na escola?
__ série do __ grau (0 = sem escolaridade)

EXAME FÍSICO DO RECÉM-NASCIDO:

Sexo: (1) masculino (2) feminino

Peso: __ __ __ g

Comprimento: __ __ , __ cm

Idade gestacional segundo método de Dubowitz: __ __ score

Idade gestacional: __ __ semanas

c. Com 1 ano.

77 *Peso* __ __ , __ *kg*
78 *Comprimento* __ __ , __ *cm*

d. Aos 4 anos.

121. *Peso da criança* __ __ , __ *kg*

122. *Altura da criança* __ __ __ , __ *cm*

e. Com 11 anos.

104) *Peso (anotar roupas que o adolescente usava durante medida):* __ __ , __ *kg*

total roupas: __ __ __ __ *g*

105) *Altura* __ __ __ , __ *cm*

f. com 15 anos;

AGORA VOU TE PERGUNTAR SOBRE MENSTRUÇÃO E GRAVIDEZ	
37a. Tu já menstruaste?	() sim () não
37b. SE TU JÁ MENSTRUASTE: Com que idade tu menstruaste pela primeira vez?	___ anos e ___ meses

Anexo 2

Comitê de Ética em pesquisa.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF. 05/11

Pelotas, 22 de fevereiro de 2011.

Ilma.Sra Profª.

Ana Maria Baptista Menezes

Projeto: Influências precoces e contemporâneas sobre a composição corporal, capital humano, saúde mental e precursores de doenças crônicas complexas na coorte de nascidos em 1993 em Pelotas, RS

Prezada Pesquisadora;

Vimos, por meio deste, informá-lo que o projeto supracitado foi analisado e **APROVADO** por esse Comitê, quanto às questões éticas e metodológicas, de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Patrícia Abrantes Duval
Coordenadora do CEP/FAMED/UFPEL



Anexo 3

Manual do treinamento DXA.

Manejo do DXA



Responsável: Doutorando Jeovany Martínez-Mesa

Acompanhamento 2011 – 12

Aspetos gerais.

1. Vamos avaliar mediante o uso do DXA aos participantes do estudo de coorte de nascimento de Pelotas 1993, quando eles vão ter em média 18 anos.
2. Lembre que o nome do(a) participante está anotado no “crachá” dele. Por favor, tente sempre chamar o(a) jovem pelo seu nome.
3. Vamos realizar três(3) mensurações em cada participante: 1. Corpo todo; 2. Coluna lombar; 3. Fêmur.
4. Caso a participante seja **MULHER** perguntar se ela tem conhecimento de estar grávida. Se responder **SIM, ESTOU GRÁVIDA OU ESTOU EM DÚVIDA SE ESTOU GRÁVIDA OU NÃO**, então **NÃO REALIZAR O EXAME E PEDIR PARA ELA AGUARDAR FORA DA SALA DO DXA**. Anotar no diário do DXA o incidente e comunicar ao doutorando de plantão, assim como a coordenadora do campo.

Aspetos importantes do aparelho DXA.

1. Trata-se de um equipamento da marca *Lunar GE Prodigy*.
2. O aparelho emite níveis baixíssimos de radiação as quais não acarretam dano à saúde. Mesmo assim, por recomendação do fabricante o operador(a) deve ficar durante a movimentação do braço do DXA separado um (1) metro do aparelho. Sugerimos se mantiver sentado(a) no computador do equipamento o qual encontra-se numa distancia de absoluta segurança.
3. O equipamento DXA **“JAMAIS”** deverá ser desligado (recomendação do fabricante). Caso aconteça um corte do fluido elétrico devemos aguardar um mínimo de seis (6) horas após restabelecido o fluxo para poder realizar novas medições.
4. O computador associado pode ser desligado ao final do dia (no fim do turno da tarde) ao terminar as medições, do mesmo jeito que um computador comum segundo o procedimento do “Windows” (Menu Iniciar – Desligar).
5. A cada dia, de manhã, deverá de se realizar uma calibração antes de começar as mensurações. Um segundo tipo de calibração deverá ser feita com frequencia semanal, ou seja toda sexta-feira (embaixo explicaremos como fazer cada uma delas).

Logística no interior do local do DXA.

1. Ao chegar o(a) participante cumprimenta ele(a) desejando “bom dia” ou “boa tarde”.
2. Imediatamente solicitar o crachá e olhar o nome.
3. Se for mulher perguntar se está grávida. Se “Sim”, atuar segundo indicação prévia.
4. Explicar que vamos realizar um exame para o qual ele(a) vai ter que deitar acima do aparelho e ficar relaxado(a). Que após o exame saberemos aspetos relacionados aos seus ossos e também com a forma em que está composto o

seu corpo. Realça o fato que ele não vai sentir dor e que o exame não significa nenhum risco para ele.

5. Se o(a) jovem se negar a fazer o exame explique mais uma vez para ele(a), mas lembre, não seja violento(a). Se ainda não quiser ser mensurado, então deixar ele continuar no fluxo normal da clínica e comunicar imediatamente para o doutorando(a) de plantão o incidente. Caso o doutorando(a) não consiga convencer ao participante para fazer o exame, anote o incidente no seu diário.
6. Explicar que ele deve evitar ficar olhando para o feixe de luz do aparelho durante a varredura do exame.
7. No local do DXA deverá permanecer, na hora do exame, apenas o participante que vai ser mensurado e a pessoa que vai operar o aparelho, mas caso o(a) participante peça para seu acompanhante ficar junto durante o exame, seja gentil e flexível com o pedido. Se o acompanhante for mulher, perguntar se está grávida. Caso responder “Sim” não permitir ela ficar dentro da sala do DXA.


IMPORTANTE: Antes de realizar o exame o participante deve tirar todos os anéis, correntes, brincos, relógio, etc. Certamente ele(a) vai ter tirado tudo no momento em que trocou de roupa, mas mesmo assim pergunte se tem algum tipo de brinco ou outros fixo, que não sai. Caso o artefato estiver no umbigo, nos mamilos, ou nas genitálias você não deverá fazer a varredura de corpo inteiro. Faça a leitura somente ao nível do fêmur, se não for no umbigo pode fazer também na coluna. Quando estes casos se apresentarem não tome a decisão de não fazer sonzinha(o). Comunique ao doutorando(a) de plantão e a supervisora de campo. Anote a decisão no manual do DXA. Realizar o exame com um artefato metálico não oferece nenhum perigo para o(a) participante. Na realidade, o único problema seria que os valores das medidas não seriam os certos do corpo da pessoa.

Quem “não” pode fazer DXA?

1. Como contra-indicações absolutas têm as **mulheres grávidas**.
2. O restante dos participantes deverão ser avaliados caso por caso particularmente. Algumas pessoas com limitações físicas e cerebrais não vão ser incluídos no estudo das medições do DXA. Você será comunicado(a) de cada caso em particular.
3. Lembre-se, se tivéssemos algum caso de um participante que foi indicado para não fazer a medição do DXA, mas ele(a) gostaria de fazer mesmo assim, então a orientação é sempre FAZER e anotar no diário. A grande exceção aqui são as mulheres grávidas as quais não vão fazer o exame em nenhuma opção.
4. Os(as) participantes de muita altura ou aqueles com extrema obesidade os quais alguma parte do seu corpo sai das linhas de demarcação, na hora de realizar as mensurações você deverá chamar o doutorando de plantão. Assim vão ser denotadas quais mensurações vão ser feitas e quais não. Lembre sempre anotar no diário do DXA.

Manejo do equipamento de DXA. Vamos calibrar!!!!:

1. Calibração diária. Primeiros passos antes de começar a fazer as mensurações diárias.

- Chegar na clínica 15 minutos antes do primeiro participante agendado.
- Ligar o computador e abrir o software no ícone:  (ou mediante a tecla F5)
- Aparece a janela seguinte:



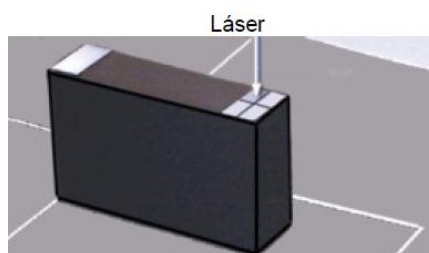
Escolher esta opção para realizar calibração diária (somente no turno de manhã).

- Selecione o botão iniciar

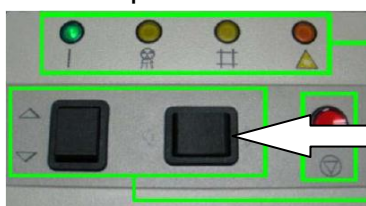


Vai aparecer informação para colocar o bloco de calibração em posição.

- Colocar a caixa de controle fazendo coincidir o raio vermelho do aparelho (lâser) com o "X" que aparece na caixa.



- Para isto pode utilizar os botões que aparecem no braço do equipamento



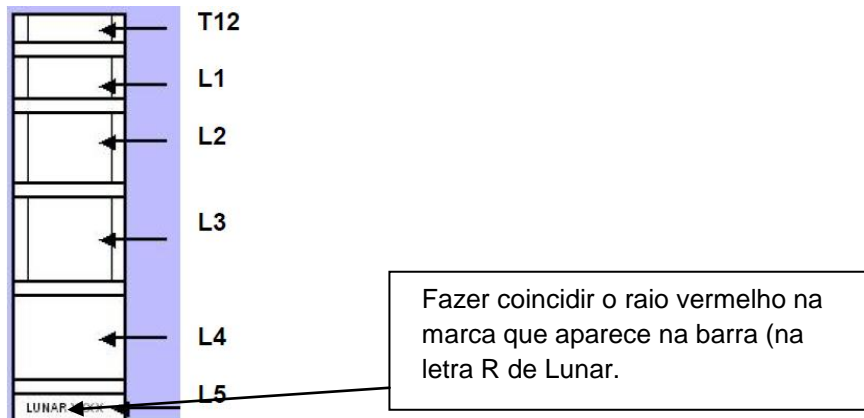
Botão para ajuste

- Selecione "Aceitar"

- Guarde a copia impressa de cada dia. Todas as calibrações tanto as diárias como aquelas semanais devem ser guardadas na pasta que está disponível no armário do local do DXA.

2. Controle de qualidade semanal.

- Encher a caixa plástica de água até a marca.
- Colocar a barra metálica sobre a linha media da mesa.
- Selecionar novo exame para “Spine Phantom”.



- Realizar o scanner.
- Apresentar para o doutorando de plantão e posteriormente guardar na pasta de calibrações.

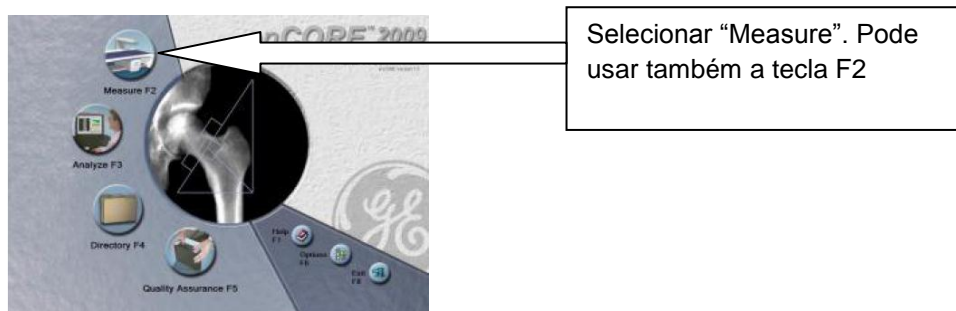
Dicas importantes ao realizar as mensurações.

- Se a varredura estiver evidentemente errada e precisa parar ela pulse na tecla cancelar. Na janela que aparece selecione a terceira opção (**reposicionar**). Reposicione e depois pulse **iniciar** novamente.
- Se precisar deter emergencialmente a varredura pode usar o botão vermelho no braço do aparelho. Caso não for uma “emergência” não use tal botão e opere pelo software como explicado no item anterior

Começando as medições.

Tu deverás introduzir no equipamento os dados gerais. Vamos lá:

1. Pulsando o ícone:  (ou mediante a tecla F5), aparece a seguinte tela:



2. Caso estiver na janela do banco de dados, pode selecionar o ícone embaixo para introduzir dados de um novo paciente



3. Finalmente chegamos na seguinte janela:

A janela "Select or Enter a patient to Measure" possui abas "Primary", "Secondary" e "Additional". Os campos de entrada incluem:

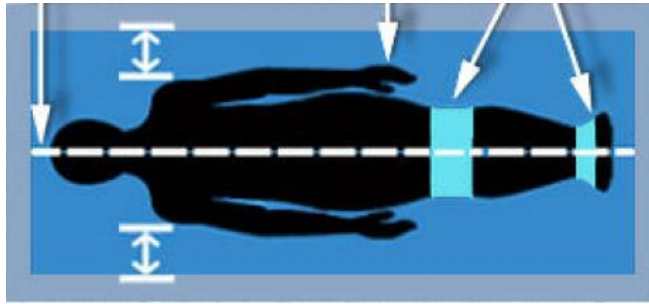
- First Name: Nome
- Last Name: Sobrenome
- Patient ID: Número de identidade
- Physician: Dr. Who (com botão "List Manager")
- Birth Date: Data de nascimento
- Height (in.): Altura
- Weight (lb.): Peso
- Gender: ☒ Female, ☐ Male (Sexo)
- Ethnicity: ☐ Asian, ☐ Black, ☐ Hispanic, ☒ White, ☐ Other (Manter sempre em "White")

Botões: End, OK, Cancel.

4. Depois de preencher a tela "Primary", vai na "Secondary" e pergunte em relação com o consumo de cálcio nos últimos três (3) dias ele consumiu algum suplemento com CALCIO. Se responder "Sim" anotar na janela aonde diz "consumo de cálcio".
5. Finalmente selecione "OK">



Corpo inteiro. Vamos medir?

Posicionando o(a) participante:

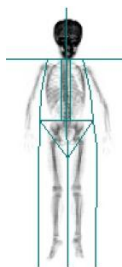


- Colocar a cabeça na direção em que está o braço mecânico.
- Todo o corpo do(a) participante deve ficar dentro da área demarcada pelas linhas. Deverá estar centralizado na mesa de exame—use a linha central da mesa como referência para alinhar o paciente
- A cabeça deve ficar quatro (4) dedos separada da linha.
- O participante deve ficar de barriga para cima, com as pernas juntas, **as** mãos do paciente deverão estar viradas para o lado com os polegares para cima, com as palmas direcionadas para as pernas e os braços estendidos ao longo do corpo do paciente. Se possível, as mãos não devem tocar as pernas
- De início, peça para ficar por cima da linha e então puxe ele(a) gentilmente pelos tornozelos . Este procedimento é importante no posicionamento para tentar alinhar a coluna vertebral.
- Verifique que o(a) participante encontra-se reto, que a linha media da cama passa pelo centro do seu corpo, que a cabeça esteja quatro(4) dedos embaixo da linha e que em geral todas as partes do corpo encontram-se dentro da área demarcada.
- Uma vez posicionado, coloque as fitas adesivas ao nível dos joelhos e dos tornozelos (Ver imagem acima).
- Todo pronto? Vamos mensurar então!!!!
- Realizar “nova medição”





- Selecionar o ícone “Posicionar” 
- Quando estiver pronto iniciar a varredura no botão iniciar 

- Vai-se obter uma imagem assim:



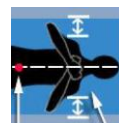
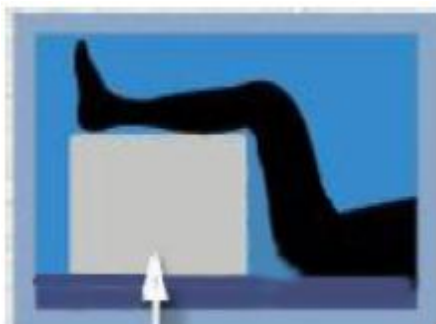
- Após o exame, retornar o braço à posição inicial. Pode ser pulsando em “Inicial” ou simplesmente “Control -H” no teclado.

Realizando a análise da varredura

- Imediatamente pode pulsar o ícone “Analisar”  ou “F3”. Depois “Salvar”
- Pode imprimir o relatório pulsando o ícone  ou “Control-P”.
- Agora está pronto para iniciar outra varredura
- Este procedimento de análise deve ser feito ao terminar cada varredura tanto de corpo inteiro, como coluna e fêmur .

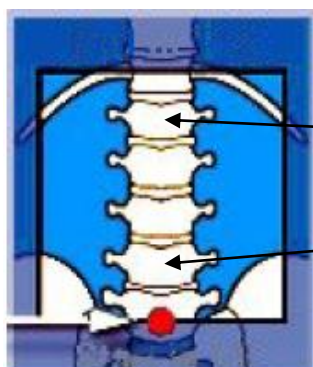
Vamos medir agora a coluna lombar!!!

- Depois de medir o corpo inteiro reposicionar o braço do aparelho.
- Pedir para o(a) participante para não se movimentar e se manter relaxado(a).
- Retirar as fitas dos joelhos e tornozelos.
- Colocar o bloco de espuma para medir coluna levantando as pernas do(a) participante como aparece na imagem embaixo



- As mãos do(a) participante deverão permanecer sobre o peito:
- O feixe de luz deverá incidir embaixo do umbigo, numa linha que uma ambas as espinhas ilíacas ântero-superiores.

- Estamos interessados em mensurar as vértebras lombares desde “L1” até “L4”.
- Após a varredura vai ser obtida uma imagem parecida com esta aqui:



O ponto vermelho representa a vértebra “L5”

“L1” é aquela primeira vértebra imediatamente embaixo da última que tem “costela”

“L4” seria a segunda vértebra de baixo para cima

O aparelho identifica automaticamente as quatro vértebras lombares, mas tu deverás verificar que a identificação está correta. Caso não for assim você deverá reposicionar e refazer a medida.

- **Vamos medir então:**

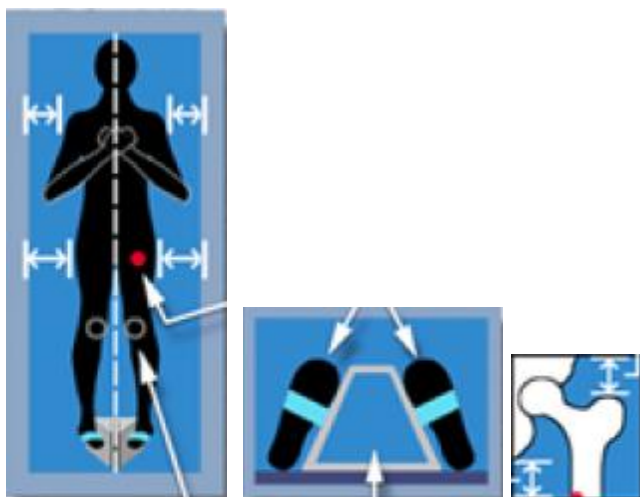


Selecionar coluna lombar

- O braço do DXA vai se posicionar sozinho. Depois levante e vá até o aparelho para terminar de posicionar usando o botão de posição do braço até fazer coincidir o feixe vermelho como indicado acima.
- Iniciar varredura e verificar que está sendo obtida a imagem certa como indicado acima.
- Quando finalizada a varredura reposicionar o braço do aparelho.
- Retirar gentilmente o bloco de espuma das pernas do(a) participante.

Vamos agora medir o fêmur!!!!!!

Colocar corretamente o aditamento para medir fêmur.



Selecionar Fêmur duplo

- O braço irá se posicionar automaticamente.
- Usando as teclas de posicionamento faça coincidir o ponto vermelho do aparelho acima da coxa esquerda do(a) participante ao nível de uma linha que passar embaixo do púbis.
- Você vai obter uma imagem parecida com esta:



- Caso a imagem esteja incorreta reposicione e refaça a medida.
- O aparelho irá mensurar automaticamente o fêmur direito depois de mensurar o esquerdo.
- Você deverá verificar que a imagem obtida está correta. Caso não seja assim deverá reposicionar e refazer a medida.