

LARISSA MIGLIOLI

**ASSOCIAÇÃO DO ANTECEDENTE DE GRAVIDEZ COM
A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA NA ADOLESCÊNCIA**

Dissertação de Mestrado

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. LÚCIA HELENA SIMÕES DA COSTA PAIVA

**UNICAMP
2005**

LARISSA MIGLIOLI

**ASSOCIAÇÃO DO ANTECEDENTE DE GRAVIDEZ COM
A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA NA ADOLESCÊNCIA**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Tocoginecologia, área de
Tocoginecologia.

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. LÚCIA HELENA SIMÕES DA COSTA PAIVA

**UNICAMP
2005**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

M588a	Miglioli, Larissa Associação do antecedente de gravidez com a densidade mineral óssea na adolescência. / Larissa Miglioli. Campinas, SP: [s.n.], 2005. Orientador: Lúcia Helena Simões da Costa Paiva Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. 1. Adolescência. 2. Gravidez. 3. Densidade mineral óssea. I. Paiva, Lúcia Helena Simões da Costa. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.
-------	--

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: LARISSA MIGLIOLI

Orientadora: Prof^a. Dr^a. LÚCIA HELENA SIMÕES DA COSTA PAIVA

Membros:

1.

2.

3.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 13/12/2005

Dedico este trabalho...

*Aos meus pais,
que sempre me incentivaram e me apoiaram
em todos os momentos da minha vida.*

Agradecimentos

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Lúcia Helena Simões da Costa Paiva, por ter me proporcionado tão rico aprendizado, pela atenção e disponibilidade em todas as etapas deste trabalho, e pela convivência sempre harmônica.

Ao Leonardo Lourenço e Sirlei Morais, pela análise estatística dos dados deste trabalho.

À Prof^a. Dr^a. Sophie F. M. Derchain pela amizade, pelo incentivo e pelas valiosas observações realizadas durante a aula de qualificação.

À Prof^a. Dr^a. Adriana O. Pedro, pela preciosa contribuição na correção deste trabalho.

A todos os professores do Curso de Pós-graduação do Departamento de Tocoginecologia, pelo aprendizado nestes anos.

À Sueli Chaves e toda a equipe da Astec, pela ajuda importante e indispensável à finalização deste trabalho.

Aos amigos da secretaria da Área de Ginecologia (Márcia, Ricardo e Jaqueline), pela ajuda nos mais variados assuntos.

À Margarete Donadon, pelo auxílio nos prazos a serem cumpridos, pela documentação necessária para o andamento do trabalho e pela amizade.

Ao Klésio, pela ajuda na elaboração dos slides apresentados nas aulas.

À Dr^a Arneth, pela tradução do artigo para a língua inglesa.

À Vanda, pela ajuda sempre pronta na obtenção das referências bibliográficas.

A toda equipe do Ambulatório de Ginecologia de Adolescentes do CAISM, pela convivência agradável e pela ajuda em viabilizar a coleta dos dados deste trabalho.

À equipe do Setor de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Unicamp, pela realização dos exames de densitometria óssea.

Aos amigos que residem em Campinas, que sempre me hospedaram muito carinhosamente.

A todas as adolescentes e seus responsáveis, que aceitaram participar deste estudo, pela sua contribuição para a pesquisa científica.

Aos meus familiares e ao meu noivo, pela preocupação com as minhas viagens, pelo apoio em todos os momentos, principalmente naqueles mais difíceis.

Este trabalho foi realizado com bolsa pesquisa de mestrado
Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES

Sumário

<i>Símbolos, Siglas e Abreviaturas</i>	<i>ix</i>
<i>Resumo</i>	<i>xi</i>
<i>Summary</i>	<i>xiii</i>
<i>1. Introdução</i>	<i>15</i>
<i>2. Objetivos</i>	<i>26</i>
<i>2.1. Objetivo geral</i>	<i>26</i>
<i>2.2. Objetivos específicos</i>	<i>26</i>
<i>3. Publicação.....</i>	<i>27</i>
<i>4. Conclusões</i>	<i>51</i>
<i>5. Referências Bibliográficas.....</i>	<i>52</i>
<i>6. Bibliografia de Normatizações</i>	<i>64</i>
<i>7. Anexos</i>	<i>65</i>
<i>7.1. Anexo 1 – CHECK-LIST.....</i>	<i>66</i>
<i>7.2. Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....</i>	<i>67</i>
<i>7.3. Anexo 3 – Questionário/Ficha para Coleta de Dados.....</i>	<i>69</i>
<i>7.4. Anexo 4 – Laudo da Densitometria Óssea</i>	<i>72</i>

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

Ap	Área projetada
DP	Desvio-Padrão
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CMO	Conteúdo Mineral ósseo
CT	Corpo Total
DMO	Densidade Mineral Óssea Areal
DP	Desvio Padrão
DXA	<i>Dual energy X-ray Absorptiometry</i>
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
g	Gramas(s)
g/cm²	Gramas(s) por centímetro(s) quadrado(s)
g/cm³	Gramas(s) por centímetro(s) cúbico (s)
hs/sem	horas por semana
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
ISCD	<i>International Society for Clinical Densitometry</i>
Kg	Quilograma(s)
L₁-L₄	Coluna lombar – vértebras L ₁ a L ₄

m	Metro(s)
mg	Miligrama(s)
MG	Massa Gorda
MM	Massa Magra
N	Número(s)
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
P	Valor-P
PTH	Paratormônio
PTHrP	Peptídeo relacionado ao paratormônio
RP	Razão de Prevalência
SAS	<i>Statistical Analyses System</i>
SD	Standard Deviation
SPA	<i>Single Photon Absorptiometry</i>
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
UNICEF	<i>United Children's Fund</i>
vDMO	Densidade Mineral Óssea Volumétrica
WHI	<i>Women's Health Initiative</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

Resumo

Introdução: Estudos indicam que a gravidez pode interferir com a densidade mineral óssea. A adolescência é um período crucial de aquisição de massa óssea e não se sabe se a gravidez nesta faixa etária poderia aumentar o risco de osteoporose futura. **Objetivo:** Avaliar a associação do antecedente de gravidez com a densidade mineral óssea na adolescência. **Sujeitos e métodos:** Foi realizado um estudo de corte transversal com 119 adolescentes com idade de 12 a 20 anos, 30 delas com antecedente de pelo menos uma gestação até o termo. As adolescentes foram selecionadas durante consulta de rotina no Ambulatório de Ginecologia de Adolescentes do CAISM-Unicamp. Todas as adolescentes responderam a um questionário sobre sua história clínica, foram submetidas a um exame clínico para avaliação de peso, altura e estágios de desenvolvimento puberal de Tanner, e realizaram um exame de densitometria óssea da coluna lombar e corpo total (DXA-LUNAR DPX) para medida da densidade mineral óssea e composição corporal. Para a análise estatística foram utilizados os testes qui-quadrado, exato de Fisher, Mann Whitney, Anova, Tukey e regressão linear múltipla. **Resultados:** Das 119 adolescentes, 30 delas tinham antecedente de gravidez a termo; dessas, aproximadamente 83% amamentaram. O tempo médio pós-parto foi

de 29,77 (DP $\pm$ 13,14) meses e o período médio de amamentação foi de 5,92 (DP $\pm$ 5,28) meses. A comparação das médias das medidas da área, conteúdo mineral ósseo, densidades minerais ósseas areal e volumétrica da coluna lombar e área, conteúdo mineral ósseo e densidade mineral óssea areal do corpo total não foram significativamente diferentes entre as adolescentes com e sem antecedente de gravidez, estratificadas pelas idades cronológica e ginecológica. A porcentagem de adolescentes com Z-score abaixo de -2 desvios-padrão não foi estatisticamente diferente nos dois grupos, e a razão de prevalência mostrou não existir associação do antecedente de gravidez com baixa massa óssea (RP=0,52). Na análise de regressão múltipla, os índices de massa corporal e massa magra foram os principais fatores associados às medidas ósseas da coluna lombar e do corpo total. O antecedente de gravidez mostrou-se inversamente associado apenas às densidades minerais ósseas areal e volumétrica de L₁-L₄ ($R^2=0,04$), explicando 4% da variação da densidade óssea da coluna lombar. **Conclusão:** Estes dados sugerem que a gravidez na adolescência pode causar alguma influência sobre a massa óssea; entretanto a pequena magnitude do efeito não permite afirmar que ela represente um fator de risco para osteoporose no futuro.

Summary

Introduction: Studies have indicated that pregnancy can interfere with bone mineral density. Adolescence is a critical time of life for bone mass acquisition and it is still unknown whether pregnancy in this age range will increase the risk for future osteoporosis. **Objective:** To evaluate the association between pregnancy history and bone mineral density in adolescence. **Subjects and methods:** A cross-sectional study was conducted of 119 adolescents aged 12 to 20 years, 30 of whom had a history of at least one full-term pregnancy. Adolescents were selected during a routine visit to the Adolescent Gynecology Outpatient Facility at CAISM-Unicamp. All adolescents completed a questionnaire about their clinical history and underwent a physical exam to evaluate weight, height and Tanner stage. A lumbar spine and total body bone densitometry (DXA-LUNAR DPX) was performed to measure bone mineral density and body composition. For statistical analysis, the Chi-square test, the Fisher's exact test, the Mann-Whitney test, the Anova test, Tukey's test and multiple linear regression were used. **Results:** Of the 119 adolescents, 30 had a full-term pregnancy history and approximately 83% of these girls had breastfed. The mean postpartum period was 29.77 (SD±13.14) months and mean breastfeeding period was 5.92 (SD±5.28) months. A comparison of the mean

measurements of the area, bone mineral content, areal and volumetric bone mineral density of the lumbar spine and area, total body bone mineral content and areal bone mineral density showed no significant difference between adolescents with and without a pregnancy history, stratified by chronologic and gynecologic ages. There was no statistical difference in both groups, regarding the percentage of adolescents with Z-scores below -2 SD. The prevalence ratio showed no association between pregnancy history and low bone mass (PR=0.52). On multiple regression analysis, body mass index and lean body mass were the main factors associated with lumbar spine and total body bone measurements. Pregnancy history was inversely associated only with areal bone mineral density and volumetric bone mineral density of L₁-L₄ ($R^2=0.04$), accounting for 4% variation in the lumbar spine.

Conclusion: These data suggest that pregnancy in adolescence may exert some influence on bone mass, although its modest degree of effect does not allow us to confirm that it represents a risk factor for osteoporosis in the future.

1. Introdução

A osteoporose é definida como uma desordem esquelética caracterizada pelo comprometimento da resistência óssea, predispondo a um maior risco de fraturas (NIH, 2000). Ela é causa de elevadas taxas de morbidade, mortalidade e custos médicos em todo o mundo e, por estes motivos, tem sido considerada um problema de saúde pública (Fässler e Bonjour, 1995). Recentemente tem havido grande interesse na compreensão de como a massa óssea se comporta durante o desenvolvimento, e na identificação dos mais importantes fatores que podem influenciar sua taxa de acumulação. Apesar da osteoporose ser considerada uma doença de idosos, sua prevenção deve ser focalizada não somente na perda óssea que ocorre na sexta década de vida, mas principalmente na obtenção do pico de massa óssea ideal (Heaney et al., 2000).

O pico de massa óssea pode ser definido como a quantidade máxima de tecido ósseo presente ao final do período de maturação esquelética de um indivíduo. A massa de tecido ósseo presente após a obtenção do pico resulta da diferença entre essa quantidade atingida na maturidade e a perda que

ocorre com a idade (Bonjour et al., 1994; Cromer e Harel, 2000). Esta variável biológica é um dos mais importantes fatores que determinam o risco futuro de osteoporose (Bonjour et al., 1991; Mazess et al., 1991; Recker et al., 1992; Matkovic et al., 1994; Sabatier et al., 1996; Loro et al., 2000; Ott et al., 2001).

A massa óssea é geralmente avaliada pelo exame de densitometria óssea, através da medida da densidade mineral óssea (g/cm^2), que é mais corretamente chamada de densidade areal. Embora estes valores tenham utilidade clínica, eles podem ser confundidos por alterações no tamanho dos ossos, levando a erros de interpretação da densidade mineral (Lu et al., 1996; Wren et al., 2005). Este efeito é particularmente importante durante o crescimento, quando as alterações nas dimensões dos ossos são substanciais. Durante a puberdade, o ganho de massa óssea que ocorre é devido principalmente a um aumento no tamanho do osso, mais do que na densidade óssea volumétrica (Carter et al., 1992; Bonjour et al., 1994; Sundberg et al., 2003).

Não se sabe ao certo em que idade o indivíduo atinge o pico de massa óssea, variando desde a adolescência até por volta dos 30 anos (Bonjour et al., 1994; Heaney et al., 2000). Estudos pregressos têm demonstrado que a aquisição de massa óssea é gradual na infância e acelera dramaticamente durante a adolescência, até que a maturidade sexual seja atingida (Katzman et al., 1991). Alguns autores observaram uma redução no ganho de massa óssea após os 16 anos (Theintz et al., 1992); outros detectaram ganho até os 18 anos (Matkovic et al., 1994). Além disso, observou-se que a aquisição do pico de massa óssea depende da população estudada e do sítio esquelético avaliado, ocorrendo no

quadril por volta dos 16 anos, e na coluna e no corpo como um todo por volta dos 20 anos (Lloyd et al., 2000).

A aquisição de massa óssea pode ser influenciada por diversos fatores. Acredita-se que cerca de 70% a 80% desta aquisição sejam determinadas geneticamente (Rizzoli et al., 2001). Estudos mostram que as filhas de mulheres com osteoporose apresentam menor massa óssea do que as filhas de mulheres com massa óssea normal (Seeman et al., 1989). Variações da massa óssea entre diferentes grupos étnicos e raciais também estão relacionadas a fatores genéticos, podendo explicar a maior massa óssea encontrada em indivíduos negros do que em brancos e asiáticos (Luckey et al., 1989; NIH, 2000; Cromer et al., 2004).

Além do fator genético, a massa óssea é influenciada por vários fatores ambientais, tais como a dieta (Lloyd et al., 1993; Chan et al., 1995; Boot et al., 1997; Homik et al., 2001; Gillespie et al., 2001; Yuen et al., 2001; NIH, 2005), o tabagismo (Rapuri et al., 2000; Elgán et al., 2003), a atividade física (Gunnes e Lehmann, 1996; Boot et al., 1997; Bradney et al., 1998; NIH, 2001; NIH, 2005) e a composição corporal (Rubin et al., 1993; Heiss et al., 1995; Liu et al., 2004).

Em relação à dieta, o fator mais importante é a ingestão de cálcio, uma vez que o seu consumo em quantidade inadequada pode diminuir em 5% a 10% o pico de massa óssea que um indivíduo poderia alcançar (NIH, 2005). Para a manutenção constante dos níveis sanguíneos de cálcio, sempre que o nível sérico diminui, o cálcio é retirado dos ossos, deteriorando a sua qualidade (Johnston et al., 1992). A recomendação atual de ingestão de cálcio para adolescentes e

adultos jovens (11 a 24 anos), segundo o *National Institutes of Health*, é de 1200 a 1500mg de cálcio por dia. Em estudo realizado com adolescentes do Estado de São Paulo, observou-se que a quantidade média de cálcio ingerida por estes adolescentes era de aproximadamente 600mg por dia, ou seja, metade do que é recomendado para esta faixa etária (Lerner et al., 2000).

O tabagismo demonstrou ter um efeito negativo sobre a massa óssea devido a uma menor absorção de cálcio, associada a hiperparatireoidismo secundário e aumento da taxa de reabsorção óssea que ocorre em indivíduos que fumam (Rapuri et al., 2000). Também foi demonstrado que o tabagismo diminui a densidade mineral óssea, devido a uma diminuição do metabolismo ósseo, que pode ser consequência própria do fumo, ou pela diminuição dos níveis de estrógeno associada ao tabagismo (Elgán et al., 2003).

O peso corporal também está diretamente relacionado à massa óssea. Indivíduos de maior peso corporal possuem uma absorção de cálcio mais eficiente e um mecanismo de remodelação óssea menos sensível ao paratormônio (Lim et al., 2004). Mulheres muito magras, que também são hipogonádicas, podem apresentar uma massa óssea excessivamente baixa (Heiss et al., 1995; NIH, 2005).

Embora exista uma forte correlação entre o Índice de Massa Corporal (IMC) e a composição corporal (massa magra e massa gorda), ainda permanece controverso se é a massa gorda ou a massa magra que contribui mais para a correlação entre o IMC e a densidade mineral óssea (Lim et al., 2004; De Laet et al., 2005). Alguns autores acreditam que a massa gorda é a principal

determinante da massa óssea (Reid et al., 1992), enquanto outros encontraram que a massa magra tem um efeito mais significativo no osso (Bedogni et al., 2002; Van Langendonck et al., 2002; Li et al., 2004). Apesar da controvérsia, a tendência dos trabalhos mais recentes aponta para uma importância maior da massa magra. Em estudo com 282 mulheres saudáveis de 20 a 55 anos, foi demonstrado que a massa magra era um importante fator determinante da densidade mineral óssea nessas mulheres, o que poderia ser atribuído, em grande parte, à massa muscular, variável influenciada pela atividade física (Liu et al., 2004).

A atividade física proporciona um aumento da massa óssea e constitui um meio de proteção contra a osteoporose, possivelmente através de fatores mecânicos relacionados à gravidade e à contração muscular (Snow-Harter et al., 1993; NIH, 2001). Estudos mostram que curtos períodos de imobilização podem levar a uma diminuição da massa óssea (Houde et al., 1995; Kelly, 1998).

Além dos fatores genéticos e ambientais, o desenvolvimento puberal e os fatores hormonais também estão associados à massa óssea (Magarey et al., 1999; Heaney et al., 2000; Rizzoli et al., 2001; Cromer et al., 2004). Além disso, alguns estudos têm demonstrado que os antecedentes reprodutivos, como gravidez e amamentação, possivelmente também influenciem a massa óssea nas mulheres (O'Brien et al., 2003; Paton et al., 2003; Zeni et al., 2003; Chantry et al., 2004).

Em relação ao desenvolvimento puberal, observou-se que o pico de velocidade de ganho de massa óssea no corpo total ocorre na menarca, e um aumento na densidade mineral óssea da coluna lombar e fêmur ocorre após a

menarca (Bass et al., 1999). Foi demonstrado que a massa óssea aumenta principalmente nos 12 meses antes e depois da menarca, sendo que aos 17 anos atinge cerca de 93% do conteúdo mineral e 94% da densidade volumétrica dos valores de referência do adulto (Magarey et al., 1999). Alguns autores observaram que ocorre um acúmulo significativo de massa óssea entre os estágios puberais três e cinco (Rubin et al., 1999); outros demonstraram que o principal determinante independente da densidade mineral óssea era o estágio de desenvolvimento puberal de Tanner (Boot et al., 1997). As mulheres que têm a menarca em idade precoce ou que fazem uso de estrógenos freqüentemente apresentam maior densidade mineral óssea; por outro lado, aquelas que param de menstruar por baixo peso corporal ou excesso de exercícios podem perder quantidade significativa de massa óssea (NIH, 2005).

O aumento de massa óssea que ocorre na puberdade estaria relacionado às alterações hormonais dos estrógenos e andrógenos que ocorrem neste período. Os estrógenos constituem um dos fatores mais importantes envolvidos na aquisição de massa óssea nas mulheres (Heaney et al., 2000). Os estrogênios possuem atividade anti-reabsortiva, através de uma ação inibitória sobre os osteoclastos, diminuindo a reabsorção óssea (Colston et al., 1989; Keating et al., 2000; NIH, 2000), ou por uma ação indireta através do sistema hormonal, regulando o balanço do cálcio através do aumento da produção da calcitonina, que inibe a reabsorção óssea, e em nível do paratormônio (PTH), acarretando a diidroxilação da vitamina D e aumento na absorção intestinal de cálcio (DeCherney, 1993; NIH, 2000; Fernandes et al., 2001).

A maioria dos estudos sobre os efeitos do estrógeno sobre a massa óssea relaciona-se a mulheres na peri e pós-menopausa (Lindsay, 1992; Fortney et al., 1994; Gambacciani et al., 1994; Michaëlsson et al., 1999; Keating et al., 2000; Torgenton e Bell-Syer, 2001; WHI, 2002). Comparativamente à pós-menopausa, existem menos estudos envolvendo mulheres na menacme avaliando os efeitos dos fatores reprodutivos como a paridade, a lactação e o uso de anticoncepcionais orais sobre a massa óssea, geralmente com resultados conflitantes (Khosla e Melton, 1995; Cromer, 1999; Petitti et al., 2000; Ensom et al., 2002; Nappi et al., 2003; Reed et al., 2003).

Quanto ao uso de anticoncepcionais orais, recente metanálise que avaliou a associação entre os anticoncepcionais orais de baixa dose e a densidade mineral óssea de mulheres adultas, encontrou que nove estudos demonstraram um efeito positivo do uso do anticoncepcional com a densidade óssea, e quatro estudos não mostraram associação (Kuohung et al., 2000). Um estudo longitudinal, com adolescentes usuárias de anticoncepcionais orais, mostrou que esta prática não afetou a aquisição do pico fisiológico de massa óssea nesta idade (Lloyd et al., 2000).

Em relação à gravidez, várias alterações fisiológicas na homeostase do cálcio materno se desenvolvem para suprir a demanda do crescimento fetal, que requer cerca de 30g de cálcio para sua mineralização (Carbone et al., 1995; O'Brien et al., 2003). Para a manutenção dos níveis séricos de cálcio normais, ocorre uma maior absorção intestinal de cálcio, através do aumento da $1\alpha 25$ -diidroxivitamina D e da expressão intestinal da proteína ligadora de cálcio-

dependente da vitamina D (Kovacs, 2001; O'Brien et al., 2003). Além disso, a remodelação óssea aumenta precocemente na gestação, evidenciada pelas mudanças nos marcadores de formação e reabsorção óssea, alcançando uma elevação de duas vezes ao termo, que corresponde ao pico de transferência materno-fetal de cálcio (Prentice, 2000). A atividade do esqueleto materno pode depender da ingestão de cálcio; se esta for insuficiente, o conteúdo mineral ósseo materno torna-se a principal fonte para suprir as demandas do feto, e o esqueleto materno pode perder cerca de 3% de seu conteúdo mineral por gravidez (Sowers et al., 1996).

Os efeitos da ingestão de cálcio sobre o esqueleto fetal e sobre a massa óssea materna ainda não são conhecidos, e não existe um consenso quanto à suplementação de cálcio durante a gravidez e lactação (Zeni et al., 2003). Alguns autores observaram que a suplementação materna com 2g de cálcio por dia, durante o segundo e terceiro trimestres, aumenta a mineralização dos ossos fetais em mães com baixa ingestão de cálcio; porém, seria desnecessário suplementar cálcio em mulheres com ingestão adequada deste mineral (Koo et al., 1999). O aumento da absorção intestinal de cálcio durante a gravidez sugere que os ajustes fisiológicos encarregam-se de suprir a maior demanda de cálcio, sem o aumento da sua ingestão (Prentice, 2000). Alguns estudos mostraram que a suplementação de cálcio durante a lactação não influencia a massa óssea materna e a concentração de cálcio no leite, mesmo em mulheres com baixa ingestão de cálcio (Prentice et al., 1998). Em adolescentes, também não existem evidências comprovadas que uma ingestão acima de 1200mg a 1500mg de

cálcio por dia possa ser benéfico durante a gravidez e lactação, porém deve ser lembrado que a maioria das adolescentes possui uma ingestão muito inferior àquela recomendada nesta fase de crescimento (Heaney et al., 2000; Lerner et al., 2000).

Ainda é controverso se a massa óssea materna diminui devido a uma demanda de cálcio durante a gravidez, ou aumenta devido aos níveis de estrógeno e da sobrecarga óssea que ocorre com o ganho de peso no último trimestre (Sowers et al., 1996). Em mulheres adultas, estudos tanto transversais como longitudinais têm avaliado os efeitos da gravidez sobre a massa óssea (Honda et al 1998; Black et al., 2000; Naylor et al., 2000; Ensom et al., 2002). Alguns autores referem que a paridade e a ocorrência de abortos não interferem na massa óssea em mulheres dos 20 aos 40 anos (Sowers et al., 1991). Em estudo onde foram avaliadas 159 mulheres após seis meses de puerpério, não foi encontrada diminuição da densidade mineral óssea neste período (Bererhi et al., 1996). Outros autores avaliaram 30 mulheres multíparas com média de idade de 38,5 anos, que amamentaram por pelo menos seis meses cada criança, e observaram que o acúmulo de repetidas gravidezes e lactação não estava associado a uma menor densidade óssea (Henderson et al., 2000). Também não foi encontrado efeito deletério da gravidez nas medidas de avaliação da massa óssea em 166 mulheres, com média de idade de 42 anos (Paton et al., 2003). Esses autores relatam que, durante a gravidez, os mecanismos hormonais atuam protegendo os ossos de uma reabsorção excessiva, através de uma maior absorção intestinal de cálcio (Nguyen et al., 1995; O'Brien et al., 2003; NIH, 2005).

Os estudos sobre os efeitos da gravidez sobre a massa óssea de adolescentes são escassos, e alguns autores utilizaram métodos de medidas da massa óssea que não são considerados como o padrão-ouro para este tipo avaliação (Sowers et al., 2000). Recente estudo de revisão sobre a massa óssea durante a adolescência, gravidez e lactação sugere não existir efeito deletério sobre os ossos, porém indica que mais estudos devem ser realizados para investigar melhor esta associação (Ward et al., 2005).

Em relação à lactação, os dados também são inconclusivos. Durante a lactação, a densidade mineral óssea diminui fisiologicamente, independentemente da ingestão de cálcio. A amamentação estimula a produção de prolactina e suprime o eixo hipotálamo-hipofisário, resultando em baixos níveis de estradiol e amenorréia. A elevação da prolactina também acarreta um aumento do peptídeo relacionado ao paratormônio (PTHrP), que mobiliza cálcio sérico para o leite materno (Sowers et al., 1996; Kalkwarf et al., 1997; Laskey et al., 1998). Estima-se que a massa óssea materna possa diminuir de 4% a 6% durante os seis primeiros meses de lactação, se nenhum mecanismo compensatório aumentar a disponibilidade de cálcio (Sowers et al., 1996). Os primeiros estudos utilizando a técnica *Single Photon Absorptiometry* (SPA) para avaliação da densidade óssea observaram que mulheres que amamentaram por pelo menos duas semanas tiveram menor massa óssea que nulíparas (Goldsmith e Johnston, 1975), enquanto outros encontraram diminuição de massa óssea nos primeiros seis meses de puerpério (Hayslip et al., 1989). Alguns estudos que também observaram perda de massa óssea durante a lactação nas mulheres demonstraram um possível

ganho compensatório após o desmame (Kalkwarf e Specker, 1995; Bezerra et al., 2004). Por outro lado, existem autores que mostram que esta recuperação é incompleta (Affinito et al., 1996). A recuperação poderia levar de 12 a 18 meses, e parece estar relacionada à duração da lactação, tempo de duração da amenorréia pós-parto e do sítio esquelético avaliado (Holmberg-Marttila et al., 2003).

Dentre os fatores que influenciam a massa óssea, poucos estudos têm sido destinados para a avaliação da influência dos antecedentes de gravidez e lactação em mulheres na menacme, mostrando resultados controversos. Se apesar destes estudos ainda existem dúvidas sobre os efeitos da gravidez e da lactação na massa óssea durante a menacme, em adolescentes as dúvidas são ainda maiores. Além disso, a incidência de gravidez na adolescência tem crescido nos últimos anos e a avaliação de como a gravidez e lactação influenciariam a massa óssea dessas adolescentes seria de fundamental importância, uma vez que se encontram em fase decisiva de ganho de massa óssea, e uma interferência negativa poderia aumentar o risco de osteoporose no futuro.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar a associação do antecedente de gravidez com a densidade mineral óssea na adolescência.

2.2. Objetivos específicos

- Comparar as densidades minerais ósseas areal e volumétrica de adolescentes com e sem antecedente de gravidez.
- Avaliar se o antecedente de gravidez e lactação, fatores reprodutivos, clínicos e sociodemográficos estão associados ao conteúdo mineral ósseo e às densidades minerais ósseas areal e volumétrica em adolescentes.

3. Publicação

Submission Confirmation

Osteoporosis International
an international journal of bone diseases

 Springer

Thank you for submitting your manuscript to *Osteoporosis International*.

Manuscript ID: OI-11-05-0432

Title: The association of pregnancy history with areal and volumetric bone mineral density in adolescence

Authors: Miglioli, Larissa; UNICAMP, Faculdade de Ciencias Medicas
Costa-Paiva, Lucia; UNICAMP, Faculdade de Ciencias Medicas

Date Submitted: 16-Nov-2005

 Print  Return to Dashboard

Manuscript Central™ v3.3.2 (patent pending). © ScholarOne, Inc., 2005. All Rights Reserved.
Manuscript Central is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.
[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#)

The association of pregnancy history with areal and volumetric bone mineral density in adolescence

L Miglioli¹, L Costa-Paiva², LS de Lourenço³, SS Morais⁴, MCL Lima⁵, AM Pinto-Neto⁶

1. Student in the Postgraduate Course in Obstetrics and Gynecology/School of Medicine (FCM)/Campinas State University (Unicamp)
2. Assistant-Professor and Doctor of the Department of Obstetrics and Gynecology/FCM/Unicamp
3. Statistician at the Women's Integral Healthcare Center (CAISM)/Unicamp
4. Statistician at CAISM/Unicamp
5. Assistant Physician in the Division of Nuclear Medicine at the Radiology Department/FCM/Unicamp
6. Assistant-Professor and Doctor of the Department of Obstetrics and Gynecology/FCM/Unicamp

Address for correspondence:

Lucia Costa-Paiva

Rua Alexander Fleming, 101 – Cidade Universitária Zeferino Vaz

Campinas-SP CEP: 13083-881

Tel/fax: 55 19 3788 9306

e-mail: paivaepaiva@uol.com.br

Summary

Introduction: Studies demonstrate that pregnancy may interfere with bone mineral density. Adolescence is a crucial time of life for bone mass acquisition and there are some questions as to the influence of pregnancy on bone mass at this age.

Objective: To evaluate the association between pregnancy history and areal (BMD) and volumetric (vBMD) bone mineral density in adolescence. **Subjects**

and methods: A cross-sectional study of 119 adolescents ranging from 12 to 20 years of age; 30 of these girls had a history of full-term pregnancy. The adolescents were selected during a routine visit to the Adolescent Gynecology Outpatient Facility, completed a questionnaire, and had a physical examination to evaluate weight, height and Tanner stage. Bone mineral densitometry of the lumbar spine (L₁-L₄) and total body (TB) was performed to measure bone mineral density and body composition. **Results:** The mean measurements of the area, bone mineral

content (BMC), BMD and vBMD of L₁-L₄ and area, BMC and BMD of TB were not significantly different between adolescents with and without a pregnancy history, stratified by chronologic and gynecologic age. The percentage of adolescents with altered Z-scores (< -2 SD) was similar in both groups, and prevalence ratio (PR) showed no association between pregnancy history and low bone mass (PR=0.52; CI 0.04-6.07). On multiple regression analysis, body mass index (BMI) and lean body mass (LBM) were the main factors associated with lumbar spine and total body measurements. Pregnancy history was inversely associated with areal BMD and vBMD of L₁-L₄ ($R^2=0.04$) accounting for only 4% variation in the lumbar spine.

Conclusion: These data suggest that adolescent pregnancy may exert some influence on bone mass. However, its effect is insufficient to allow us to confirm that adolescent pregnancy represents a risk factor for osteoporosis in the future.

Keywords: adolescence, pregnancy, areal bone mineral density, volumetric bone mineral density.

Introduction

Adolescent pregnancy is a public health problem encountered not only in developing countries. It is estimated that each year approximately 13 million adolescents give birth worldwide (1). The United States has the highest adolescent pregnancy rate of all developed countries, with around 500 thousand births to adolescent mothers per year, 35% of whom are 17 years of age or younger (2). In Brazil, 26% of adolescents aged 15 to 19 have already given birth to at least one child (3).

Adolescence is a critical time of life for bone mass acquisition (4). Therefore, factors that may interfere with bone mass accrual during this period might increase the risk of osteoporosis in the future (5). Peak bone mass and its progressive loss are the main determinants of this risk (6). Although 70 to 80% of peak bone mass is genetically determined (7), hormonal factors (8), body composition (9), physical activity (10), diet (10) and smoking (11) also may influence peak bone mass.

Several studies have shown that pregnancy may interfere with bone mineral density, although the results are still controversial (12). During pregnancy, the entire fetal skeleton requires about 30 g of calcium for its formation (13). Various adaptive alterations in maternal calcium homeostasis develop to supply the demands of the growing fetus. Serum ionized calcium levels remain normal; however, intestinal calcium absorption is increased, due to an increase in 1α 25-dihydroxyvitamin D and intestinal expression of vitamin D-dependent calcium-binding protein (14). In addition, during pregnancy there is an increase in bone remodeling, demonstrated by alterations in biochemical markers of bone activity (15). This increase occurs

early in pregnancy and doubles in amount during late pregnancy, due to peak maternal-fetal transfer of calcium. It is important to consider that maternal skeleton activity may depend on calcium intake. If maternal bone mineral content were the sole source of calcium to meet fetal needs, the maternal skeleton would lose approximately 3% of its mineral content per pregnancy (16).

Adolescents already have increased intestinal calcium absorption to support their own skeletal growth. However, it is still unknown whether they are able to absorb even more calcium during pregnancy to fulfill fetal requirements (8). Several studies demonstrated loss of bone mass in adolescents who had become pregnant (4;17). To date, there are few studies evaluating the effects of pregnancy on peak bone mass during adolescence. In addition, bone measurement techniques used in some of these studies are not always considered the most adequate to evaluate bone mass, especially in growing subjects (18).

Adolescence is a decisive time of life for bone mass acquisition, and the effects of pregnancy on bone mass during this period remain unclear. The purpose of this study was to evaluate the association of pregnancy history with bone mineral content, as well as areal and volumetric bone mineral density of the lumbar spine and total body during adolescence.

Subjects and Methods

A cross-sectional study was conducted of 119 adolescents aged 12 to 20 years, 30 of them with a history of at least one full-term pregnancy. Adolescents were selected during a routine visit to the Adolescent Outpatient Facility. Included in the study were girls who had already passed through menarche, were menstruating

regularly, had never used hormonal contraceptive methods, had no history of disease or used medication that interfered with bone mass. Among adolescents with a pregnancy history, only those with at least one full-term pregnancy, whose childbirth had occurred more than a year before and weaning at least six months previously were included. All adolescents completed a questionnaire about their clinical history, number of hours per week of physical activity and underwent a physical examination to evaluate weight, height and Tanner stage of pubertal development (19).

To calculate sample size, a pilot sample of the first 60 cases collected was used, comparing mean bone mineral density of adolescents with and without a pregnancy history. Given α of 0.05, β of 0.10, standard deviation of 0.11 and difference of 0.10, it was determined that 26 adolescents were needed in each group.

All adolescents and their parent or guardian (for those aged less than 18 years) signed an informed consent term. The study was approved by the Ethics Research Committee of the School of Medicine at Unicamp.

Anthropometric Measurements

Body weight was measured in kilograms (Kg) by a Fillizola mechanical balance using light clothes, and height was measured by a stadiometer, in meters (m) (20). Body mass index (BMI) was calculated by dividing the weight in Kg by the square height in m (21).

Measurements of bone mineral density and body composition

Evaluation of bone mass was performed in the Division of Nuclear Medicine at the Clinical Hospital of Unicamp, by bone densitometry, using a LUNAR DPX device (DXA; Lunar DPX, Madison Corporation, USA) and specific pediatric software for individuals younger than 20 years. For total body measurements, the adolescent was placed in a supine position, and bending her legs at an angle of 60° to 90° for lumbar spine exam (22).

The skeletal sites assessed were the lumbar spine (L₁-L₄) and total body (TB), measured in the anteroposterior plane. At each of these sites, area of bone was measured in square centimeters (cm²), bone mineral content (BMC) in grams (g) and areal bone mineral density (BMD) in grams per square centimeter (g/cm²). Areal bone mineral density does not express actual density since it is a two-dimensional measurement. Therefore, estimates of volumetric vertebral mineral density (vBMD) were also made, in grams per cubic centimeter (g/cm³), using mathematical models, and dividing L1-L4 BMC by a projected vertebral area (vBMD L₁-L₄= BMC L₁-L₄ /Ap L₁-L₄^{1,5}) (23). Lumbar spine and total body Z-scores were also performed. Quality control of the device was performed daily by using a Plexigas phantom. At our service, the coefficient of variation was 0.71% for lumbar spine BMD and 0.64 % for total body BMD *in vivo* measurements (24). Body composition was evaluated by total body densitometry, measuring the amount of lean mass (LM) and fat mass (FM), expressed as grams (g).

Statistical Analysis

Initially, descriptive statistics for the population were prepared, using frequencies, means and standard deviations. The characteristics of adolescents with and without a pregnancy history were compared by the Mann-Whitney, Fisher's Exact and Chi-square tests. Mean measurements of bone mass were compared by the Anova test stratified by chronologic and gynecologic age, followed by Tukey's test, when necessary. A comparison of the mean values in each age group was performed using the Mann-Whitney test (25). To evaluate the association between pregnancy history and presence of low bone mass for age- and sex-matched subjects (Z-scores lower than -2 standard-deviations - SP) the crude prevalence ratio was calculated (PR 95%CI) and age-adjusted for the lumbar spine and total body. To confirm the association between the independent variables and the dependent variables (BMC, BMD and vBMD) a multiple regression analysis was used, according to the Stepwise method (26). The level of statistical significance was considered $p < 0.05$. Statistical analysis employed the *Statistical Analyses System* (SAS) software, version 8.2 (27).

Results

Of the 119 adolescents selected, 30 had a history of at least one full-term pregnancy. Of these adolescents with a pregnancy history, 25 (83.3%) had breastfed for at least a month. The mean postpartum period was 29.77 ± 13.14 months, and the mean breastfeeding period was 5.92 ± 5.28 months. Table 1 shows a comparison between the clinical and reproductive characteristics of adolescents

with and without a pregnancy history. It was observed that adolescents with a pregnancy history had a greater chronologic and gynecologic age and these differences were statistically significant.

Table 2 shows results of the comparison between mean bone measurements of adolescents with and without a pregnancy history, adjusted for median chronologic age. No significant differences were found in the mean bone measurements taken. In Table 3, only adjustments for median gynecologic age were performed, and no statistically significant differences were observed in the bone measurements obtained.

The percentage distribution of adolescents, according to Z-score values, is shown in Table 4. No significant difference was observed in the percentage of adolescents with normal or low Z-scores for chronologic age (lower than -2 SD) between groups with and without a pregnancy history. The prevalence ratio (PR) adjusted for age for lumbar spine and total body Z-score was 0.52 (95%CI, 0.045 -6.066), indicating that a pregnancy history was not associated with low bone mass for age.

Multiple regression analysis was performed to evaluate the association between chronologic age, gynecologic age, education, interval between menstrual cycles, BMI, smoking, practice of physical activity, LM, FM, Tanner stage of pubertal development, pregnancy history, breastfeeding history and the following dependent variables: lumbar spine BMC, BMD and vBMD and total body BMC and BMD. Multiple regression equations showed that a 46% variation in spine BMC could be explained by gynecologic age, LM and FM. For BMD of the lumbar spine, a combination of age, BMI, LM and pregnancy history accounted for a 42% variation in BMD. Meanwhile, for vBMD, age, BMI and pregnancy history could explain only

a 19% variation. Regarding total body, a 69% variation in BMC was associated with BMI and LM, and a 46% variation in BMD was associated with BMI, gynecologic age and LM. The anthropometric variables BMI and LM were more strongly associated with bone measurements, while pregnancy history explained only a 4% negative variation in BMD and vBMD of the lumbar spine (Table 5).

Discussion

In the current study, which was conducted to evaluate the association between pregnancy history and bone mass in a group of healthy adolescents, it was observed that pregnancy history did not seem to interfere with bone mass on initial bivariate analysis. However, pregnancy history evaluated in conjunction with other closely interrelated factors had a small influence on bone mass of the lumbar spine only.

Studies in the literature assessing the effects of pregnancy in adult women have shown different results (28-30). These differences may be related to various factors, such as study design, sample size, effect of lactation, among others. In a review of 23 studies, a decrease in bone mineral density was observed in 11 of these studies (12).

Despite a decrease in bone mass, most studies have shown recovery of BMD after pregnancy, suggesting that this loss is reversible. Recovery seems to occur because the maternal organism protects itself during pregnancy by increasing intestinal calcium absorption. In addition, the higher levels of estrogen produced during pregnancy seem to have a protective effect against bone loss. In general,

bone losses during pregnancy are restored several months postpartum or after weaning (12;31-32).

Several studies have demonstrated no change in bone mass due to the influence of pregnancy (29;33-34). Sowers (1991) conducted a longitudinal study of 32 pregnant women aged 20 to 40 years, and found no significant differences between femoral neck BMD prior to pregnancy and 15 days following delivery. No difference was found between femoral BMD between pregnant women and the control group.

In summary, there is evidence that an eventual decrease in BMD during pregnancy is not permanent, and recovery occurs after delivery. Results from studies that specifically assessed the effect of lactation on bone mass are also controversial, ranging from a decrease to no change in BMD (28;36).

In contrast, only one study showed that the greater the number of pregnancies, the greater the bone mass (30). The author of that single study evaluated bone mass in women aged 40 to 80 years, and demonstrated an increase in bone mineral content and total body and femoral area associated with higher parity. Weight gain during pregnancy could lead to increased bone-loading, resulting in increased periosteal expansion and bone area. This protective effect seems to be more related to an increase in bone size than to an increase in bone mineral density, contributing to greater resistance, and thus a lower risk for fracture.

Few studies have been conducted to evaluate the effect of adolescent pregnancy on bone mass, and some of these have shown a decrease in bone density (4;17). A study measuring bone mass in adolescents by ultrasound showed a lower bone mass in the postpartum period. Bone loss was greater in

the chronologically younger and growing nullipara, due to less mature bones and lower gynecologic age (17). Another study also showed a decrease in bone mineral density in adolescents with a pregnancy history. Although it was a longitudinal study that used bone densitometry measurements, its results were based on assessment of only four adolescents with a pregnancy history who had been paired with twelve controls (4).

Since adolescence is a critical time of life for bone mass acquisition, any factor that may affect bone metabolism during this period could lead to major repercussions in the future. Pregnancy produces important hormonal changes, altering body weight and making increasing demands on the maternal skeleton for fetal mineralization. In addition, higher calcium mobilization occurs during pregnancy due to plasma expansion. Consequently, pregnancy could exert an important impact on the skeleton in this stage in life. (8).

Furthermore, since adolescence is a period of intense skeletal growth, the two-dimensional measurements of areal bone mineral density do not take a third dimension into consideration – skeletal depth (37). An increase in areal density during growth may actually characterize an increase in bone size only and not a real gain in mineral density. Studies have shown that areal BMD measurements may lead to errors of interpretation of densitometry results, since taller individuals have a higher bone density than those with smaller bones (23;38). In this age group, three-dimensional measurements performed with volumetric density are more appropriate because they take into consideration changes in bone size of skeletal sites analyzed. Various mathematical models for obtaining bone volume have been proposed to correct the influence of bone size on bone mineral density (23).

In the present study, in addition to measurements of BMC and areal BMD, lumbar spine vBMD measurements at L₁-L₄ were also compared, in an attempt to minimize the effects of growth on bone mass and correct the influence of anthropometric differences when comparing the groups. Even with the volumetric measurements obtained, results showed no difference between adolescents with and without a pregnancy history on bivariate analysis.

For adolescence, there are no well-established normal limits of adequate patterns of bone mass. T-score values, usually employed to diagnose densitometry changes in postmenopausal women are not applicable to this age range. The International Society of Clinical Densitometry (ISCD) recommends that for individuals under 20 years of age, Z-score values should be used, expressing comparisons between age- and sex-matched individuals. In this study, the comparison of Z-scores between groups showed no differences in the percentage and prevalence ratios of adolescents with low bone mass (Z-scores lower than -2 standard deviations) (22).

Similar to other studies, multiple regression analysis showed that various factors, including chronologic age, LM, FM, BMI and gynecologic age were related to bone mass measurements in the population studied (8-9). Although pregnancy history seemed to be inversely related to lumbar spine BMD, it is important to highlight that the magnitude of association was too small when compared to BMI, which was seven times higher ($R^2=0.04$ as opposed to $R^2=0.28$) for areal BMD and almost four times higher for vBMD ($R^2=0.04$ as opposed to $R^2=0.14$).

To prevent a possible negative influence of pregnancy on bone mass in adolescents, calcium supplementation during pregnancy and lactation has been proposed, but the results are still controversial (15;39). Since adolescents require

from 1200 to 1500 mg of daily calcium intake (10), their calcium ingestion is usually much lower than these values (40). Therefore, calcium supplementation could be a good indication in this age group. Nevertheless, there is still no sufficient data to incorporate calcium supplementation into routine clinical practice. Apart from giving dietary advice on daily calcium and other nutrient requirements, it is strongly recommended that adequate food ingestion be encouraged.

One possible limitation of the present study is its cross-sectional design. The logical temporal sequence of cause and effect could not be determined in this study, particularly concerning adolescents with a mean full-term postpartum period of 30 months. Another limitation of this study relates to population representativity, which consisted of adolescents selected from an outpatient service. However, it is worth mentioning that only healthy adolescents were selected, and strict inclusion and exclusion criteria were met. In addition, the main factors that interfere with bone measurements, i.e. chronologic age, gynecologic age and anthropometric measurements were controlled. Volumetric bone mass measurements were also taken, ensuring greater consistency in the results obtained.

These data suggest that adolescent pregnancy may exert some influence on bone mass. Nevertheless, the degree of effect is modest and the lack of significant prevalence ratios for low bone mass do not allow us to confirm that adolescent pregnancy represents a risk factor for osteoporosis later in life. Further studies, using prospective design and volumetric density measurements are needed to demonstrate the effects of pregnancy on bone mass in this age group.

References

1. (UNICEF). **United Nation Children's Fund**. Pesquisa "A voz dos adolescentes" <http://www.unicef.org.br> (accessed in February 2003).
2. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML (2003) Births: final data for 2002. **Natl Vital Stat Rep** 52:1-113.
3. Brasil, **Ministério da Saúde** (2002) Pesquisa Nacional em Demografia e Saúde (PNDS).
4. Lloyd T, Lin HM, Egli DF, Dodson WC, Demers LM, Legro RS (2002) Adolescent caucasian mothers have reduced adult hip bone density. **Fertil Steril** 77:136-40.
5. Loro ML, Sayre J, Roe TF, Goran MI, Kaufman FR, Gilsanz V (2000) Early identification of children predisposed to low peak bone mass and osteoporosis later in life. **J Clin Endocrinol Metab** 85:3908-18.
6. Ott SM, Scholes D, Lacroix AZ, Ichikawa LE, Yoshida CK, Barlow WE (2001) Effects of contraceptive use on bone biochemical markers in young women. **J Clin Endocrinol Metab** 86:179-85.
7. Rizzoli R, Bonjour JP & Ferrari SL (2001) Osteoporosis, genetics and hormones. **J Molecular Endocrinology** 26: 79-94.
8. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, et al. (2000) Peak bone mass. **Osteoporos Int** 11:985-1009.

9. Liu JM, Zhao HY, Ning G, Zhao YJ, Zhang LZ, Sun LH, et al. (2004) Relationship between body composition and bone mineral density in healthy young and premenopausal Chinese women. ***Osteopors Int*** 15:238-42.
10. (NIH). ***National Institutes of Health*** (2005) Osteoporosis and Related Bone Diseases-National Resource Center.
<http://consensus.nih.gov/2000/2000Osteoporosis.html.htm>
11. Elgán C, Samsioe G, Dykes AK (2003) Influence of smoking and oral contraceptives on bone mineral density and bone remodeling in young women: a 2-year study. ***Contraception*** 67:439-47.
12. Ensom MHH, Liu PYBSc, Stephenson MD (2002) Effect of pregnancy on bone mineral density in healthy women. ***Obstet Gynecol Survey*** 57:99-111.
13. Carbone LD, Palmieri GMA, Graves SC, Smull K (1995) Osteoporosis of pregnancy: long term follow-up of patients and their offspring. ***Obstet Gynecol*** 86:664-6.
14. Kovacs C (2001) Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation. ***J Clin Endocrinol Metab*** 86:2344-8.
15. Prentice A (2000) Maternal calcium metabolism and bone mineral status. ***Am J Clin Nutr*** 71(suppl):1312S-6S.
16. Sowers M, Holis BW, Shapiro B, Randolph J, Janney CA, Zhang D, et al. (1996) Elevated parathyroid hormone-related peptide associated with lactation and bone density loss. ***JAMA*** 276:549-54.

17. Sowers M, Scholl T, Harris L, Jannausch, M (2000) Bone loss in adolescent and adult pregnant women. **Obstet Gynecol** 96:189-93.
18. (NIH). **National Institutes of Health**. Consensus Development Conference Statement 2000 March 27-29; 17:1-36. Osteoporosis Prevention, Diagnoses and Therapy. <http://consensus.nih.gov/2000/2000Osteoporosis.html.htm>
19. Tanner JM (1962) **Growth at adolescence**, 2nd ed. Oxford: Blackwell.
20. Petroski EL (1999) **Antropometria – técnicas e padronizações**. Porto Alegre: Editora Palloti.
21. (WHO). World Health Organization (1995) Physical Status: The use and Interpretation of Antropometry. **WHO Technical Report Series**, No. 854. Geneva.
22. 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** 89:3651-5.
23. Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R (1992) New Approaches for Interpreting Projected Bone Densitometry Data. **J Bone Miner Res** 7:137-45.
24. Jonson J, Dawson-Hughes B (1991) Precision and stability of dual-energy x-ray absorptiometry measurements. **Calcif Tissue Int** 49:174-8.
25. Conover WJ (1999) **Practical nonparametrical statistics** - 3^a ed., New York; Wiley & Sons.
26. Montgomery DC, Peck EA (1982) **Introduction to linear regression analysis**. New York: John Wiley.

27. SAS Institute Inc (1999-2000) SAS/STAT software changes and enhancements through release 8.2 Cary, NC: **SAS Institute, Inc.**
28. Honda A, Kurabayashi T, Yahata T, Tomita M, Takakuwa K, Tanaka K (1998) Lumbar bone mineral density changes during pregnancy and lactation. **Int J Gynecol Obstet** 63:253-8.
29. Henderson III PH, Sowers M, Kutzko KE, Jannausch ML (2000) Bone mineral density in grand multiparous women with extended lactation. **Am J Obstet Gynecol** 182:1371-7.
30. Specker B, Binkley T (2005) High parity is associated with increased bone size and strength. **Osteoporos Int** (Epub ahead of print).
31. Kalkwarf HJ, Specker BL, Bianchi DC, Ranz J, Ho M (1997) The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. **N Engl J Med** 337: 523-8.
32. Paton LM, Alexander JL, Nowson CA, Margerison C, Frame MG, Kaymakci B, et al (2003) Pregnancy and lactation have no long-term deleterious effect on measures of bone mineral in healthy women: a twin study. **Am J Clin Nutr** 77:707-14.
33. Hamed HM, Purdie DW, Steel SA, Howey, S (1992) The relation between bone mineral density and early pregnancy loss. **Br J Obstet Gynaecol** 99:946-9.
34. Sowers M, Randolph J, Shapiro B, Jannausch M (1995) A Prospective Study of Bone Density and Pregnancy After an Extended Period of Lactation With Bone Loss. **Obstet Gynecol** 85:285-9.

35. Sowers M, Crutchfield M, Jannausch M, Updike S, Corton G (1991) A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy. **Obstet Gynecol** 7: 841-5.
36. Kalkwarf HJE, Specker BL (1995) Bone mineral loss during lactation and recovery after weaning. **Obstet Gynecol** 86:26-32.
37. Wren Tal, Liu X, Pitukcheewanont P, Gilsanz V (2005) Bone acquisition in health children and adolescents: comparisons of dual-energy x-ray absorptiometry and computed tomography measures. **J Clin Endocrinol Metab** 90: 1925-28.
38. Sundberg M, Gardsell P, Johnell O, Ornstein E, Karlsson MK , Sernbo I (2003) Pubertal bone growth in femoral necks predominantly characterized by increased bone size and not by increased bone density -4 year longitudinal study. **Osteoporos Int** 14: 548-58.
39. Koo WWK, Walters JC, Esterlitz J, Levine RJ, Bush AJ, Sibai B (1999) Maternal Calcium Supplementation and Fetal Bone Mineralization. **Obstet Gynecol** 94: 577-82.
40. Lerner BR, Lei DLM, Chaves SP, Freire RD (2000) Consumption of Calcium by Adolescents from Public Schools in Osasco, São Paulo, Brazil. **Rev. Nutr** 13:57-63.

Table 1. Clinical and reproductive characteristics of adolescents, according to pregnancy history (N=119)

Variables	Full-term Pregnancy	No pregnancy	P
Age (years) (mean±SD)	17.4±1.3	15.26±1.87	<0.001 [*]
Education (years) (mean±SD)	8.31±2.05	8.1±1.88	0.480 [*]
BMI (mean±SD)	22.78±3.5	22±3.99	0.165 [*]
LM	36547.7±3896	35803.3±3743.96	0.468 [*]
FM	18812.07±7250.63	18007.54±10394.68	0.264 [*]
Smokers (%)	17.65	4.26	0.112 ^{**}
White race (%)	66.67	58.43	0.425 ^{***}
Sports (mean hs/wk±SD)	1.13±2.56	1.3±1.82	0.203 [*]
Age at menarche (mean±SD)	11.93±1.31	11.98±1.28	0.957 [*]
Gynecologic age (mean±SD)	5.47±1.57	3.29±1.67	<0.001 [*]
Menstrual cycles (mean days ±SD)	30.23±6.82	30.02±4.69	0.822 [*]
N	30	89	

^{*} Mann-Whitney test

^{**} Fisher's Exact test

^{***} chi-square test

SD standard deviation

P p-value

N number

BMI body mass index

LM lean mass

FM fat mass

hs/sem hours per week

Table 2. Comparison between mean bone measurements of the lumbar spine and total body, according to pregnancy history (N=119)

Bone Measurement	Stratification*	Full-term Pregnancy			No pregnancy			P-value**
		N	mean	SD	N	mean	SD	
L ₁ -L ₄ Area	≤ 16	8	46.16	4.62	66	46.52	4.82	0.997
	> 16	22	49.68	4.42	23	48.47	5.65	0.842
L ₁ -L ₄ BMC	≤ 16	8	55.52	8.62	66	51.28	9.27	0.211***
	> 16	22	58.95	8.33	23	54.97	11.36	0.08***
L ₁ -L ₄ BMD	≤ 16	8	1.20	0.14	66	1.10	0.12	0.136
	> 16	22	1.19	0.15	23	1.12	0.13	0.254
L ₁ -L ₄ vBMD	≤ 16	8	0.18	0.02	66	0.16	0.02	0.051
	> 16	22	0.17	0.02	23	0.16	0.02	
L ₁ -L ₄ Z-score	≤ 16	8	0.23	1.45	66	0.12	1.35	0.109
	> 16	22	0.11	1.50	23	-0.67	1.38	
TB Área	≤ 16	8	2122.28	296.51	66	2022.76	202.16	0.285
	> 16	22	2080.96	170.88	23	2093.65	181.73	
TB BMC	≤ 16	8	2391.80	496.64	66	2228.46	368.77	0.267
	> 16	22	2388.13	327.77	23	2319.80	393.11	
TB BMD	≤ 16	8	1.12	0.08	66	1.10	0.09	0.163
	> 16	22	1.14	0.09	23	1.10	0.09	
TB Z-score	≤ 16	8	-0.16	1.01	66	-0.07	1.20	0.436
	> 16	22	0.24	1.13	23	-0.33	1.17	

* stratified by median chronological age of 119 girls

** ANOVA –if significant followed by Tukey's test according to pregnancy history in same age group

*** Mann-Whitney test in same age group

N number; BMC bone mineral content; BMD areal bone mineral density; vBMD volumetric bone mineral density; L₁-L₄ lumbar spine; TB total body; SD standard deviation

Table 3. Comparison between mean bone measurements of the lumbar spine and total body, according to pregnancy history (N=119)

Bone measurement	Stratification*	Full-term pregnancy			No pregnancy			p-Value**
		N	mean	SD	N	mean	SD	
L ₁ -L ₄ Area	≤ 3	2	51.4	12.62	50	46.08	4.95	0.06
	> 3	28	48.55	4.12	39	48.24	5.06	
L ₁ -L ₄ BMC	≤ 3	2	56.32	6.32	50	49.47	8.81	0,163***
	> 3	28	58.16	8.61	39	55.78	10.25	0.249***
L ₁ -L ₄ BMD	≤ 3	2	1.11	0.15	50	1.07	0.11	0.958
	> 3	28	1.2	0.15	39	1.15	0.13	0.326
L ₁ -L ₄ vBMD	≤ 3	2	0.16	0.04	50	0.16	0.01	1.000
	> 3	28	0.17	0.02	39	0.17	0.02	
L ₁ -L ₄ Z-score	≤ 3	2	-0.3	1.97	50	0.07	1.32	0.539
	> 3	28	0.17	1.46	39	-0.29	1.48	
TB Área	≤ 3	2	2052.45	39.68	50	2004.39	205.25	0.149
	> 3	28	2094.8	213.76	39	2088.11	181.44	
TB BMC	≤ 3	2	2178.97	87.73	50	2172.65	354.76	1.000
	> 3	28	2404.12	379.1	39	2353.88	380.28	0.946
TB BMD	≤ 3	2	1.06	0.06	50	1.08	0.08	1.000
	> 3	28	1.14	0.09	39	1.12	0.09	0.750
TB Z-score	≤ 3	2	-0.77	0.76	50	-0.23	1.13	0.369
	> 3	28	0.2	1.1	39	-0.02	1.27	

* stratified by median gynecologic age of the 119 girls

** ANOVA –if significant, followed by Tukey's test, according to pregnancy history in same age group

***Mann-Whitney test in same age group

N number; BMC bone mineral content; BMD areal bone mineral density; vBMD volumetric bone mineral density; L₁-L₄ lumbar spine; TB total body; SD standard deviation

Table 4- Percentage distributions and prevalence ratios of the lumbar spine and total body Z-score categories, according to pregnancy history.

Site	Full-term pregnancy		No pregnancy		Crude PR (95%CI)	Adj. PR** (95%CI)
	N	%	N	%		
Lumbar Spine						
Z-score $\leq$ -2SD	1/30	3.3	5/89	5.6	0.59(0.07-5.08)	0.52(0.04-6.07)
Z-score $\geq$ -2SD	29/30	96.7	84/89	94.3	-	-
Total body						
Z-score $\leq$ -2SD	1/30	3.3	5/89	5.6	0.59(0.07-5.08)	0.52(0.04-6.07)
Z-score $\geq$ -2SD	29/30	96.7	84/89	94.3	-	-

* Fisher's Exact test ** adjusted for age

N number; SD standard deviation; PR prevalence ratio; CI confidence interval; Adj. adjusted

Table 5. Factors associated with bone measurements of the lumbar spine and total body on multiple regression analysis.

Linear regression models (criteria for Stepwise variable selection)				
Dependent variable:	BMC L ₁ -L ₄			
Independent variable	Estimated parameter	Standard error	P-value	R²parcial
Gynecologic age	1.29164	0.35784	<0.01	0.07
LM	0.00133	0.00019514	<0.01	0.37
FM	0.00016535	0.0000765	0.03	0.02
Final model	R²		p-Value	
	0.46		<0.01	
Dependent variable:	BMD L ₁ -L ₄			
Independent variable	Estimated parameter	Standard error	P-value	Partial R²
Age*	0.00322	0.00623	0.61	0.06
BMI	0.01243	0.00317	<0.01	0.28
LM	0.00000804	0.00000329	0.02	0.04
Pregnancy history	-0.07101	0.02647	0.01	0.04
Final model	R²		P-value:	
	0.42		< 0.01	
Dependent variable:	L ₁ -L ₄ vBMD			
Independent variable	Estimated parameter	Standard error	P-value	Partial R²
Age*	-0.00072043	0.00091043	0.43	0.01
BMI	0.00184	0.00040989	<0.01	0.14
Pregnancy history	-0.01032	0.00406	0.01	0.04
Final model	R²		P-value:	
	0.19		< 0.01	
Dependent variable:	TB BMC			
Independent variable	Estimated parameter	Standard Error	p-Value	Partial R²
BMI	34.72797	5.96036	<0.01	0.60
MM	0.05641	0.00609	<0.01	0.09
Final model	R²		P-value:	
	0.69		< 0.01	
Dependent variable:	TB BMD			
Independent variable	Estimated Parameter	Standard error	P-value	Partial R²
BMI	0.00964	0.00193	<0.01	0.38
Gynecologic age	0.00849	0.00332	0.01	0.06
LM	0.00000674	0.00000194	<0.01	0.02
Final model	R²		P-value:	
	0.46		< 0.01	

Level of significance: 0.05

* variable forced into the model

Independent variables: age, BMI, gynecologic age, Tanner stages, menstrual cycles, education, smoking, physical activity, LM, FM, pregnancy history and history of breastfeeding

L₁-L₄ lumbar spine; BMC bone mineral content; BMD areal bone mineral density; vBMD volumetric bone mineral density; LM lean mass; FM fat mass; BMI body mass index

4. Conclusões

- Não houve diferenças estatisticamente significativas nas médias das densidades minerais ósseas areal e volumétrica das adolescentes com e sem antecedente de gravidez.
- O índice de massa corporal e a massa magra foram os principais fatores diretamente associados às medidas ósseas da coluna lombar e corpo total. Apesar da pequena magnitude, o antecedente de gravidez mostrou-se inversamente associado apenas às densidades minerais ósseas areal e volumétrica da coluna lombar na adolescência.

5. Referências Bibliográficas

Affinito P, Tommaselli GA, diCarlo C, Guida F, Nappi C. Changes in bone mineral density and calcium metabolism in breastfeeding women: a one year follow-up study. **J Clin Endocrinol Metab** 1996; 81:2314-8.

Bass S, Delmas PD, Pearce G, Hendrich E, Tabensky A, Seeman E. **J Clin Invest** 1999; 104:795-804.

Bedogni G, Mussi C, Malavolti M, Borghi A, Poli M, Battistini N, et al. Relationship between body composition and bone mineral content in young and elderly women. **Ann Hum Biol** 2002; 29:559-65.

Bererhi H, Kolhoff N, Constable A, Nielsen SP. Multiparity and bone mass. **Br J Obstet Gynaecol** 1996; 103:818-21.

Bezerra FF, Mendonça LMC, Lobato EC, O'Brien KO, Donangelo CM. Bone mass is recovered from lactation to postweaning in adolescent mothers with low calcium intakes. **Am J Clin Nutr** 2004; 80:1322-6.

Black AJ, Topping J, Durham B, Farquharson RG, Fraser WD. A Detailed Assessment of Alterations in Bone Turnover, Calcium Homeostasis, and Bone Density in Normal Pregnancy. **J Bone Miner Res** 2000; 15:557-63.

Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence.

J Clin Endocrinol Metab 1991; 73:555-63.

Bonjour JP, Theintz G, Law F, Slosman D, Rizzoli R. Peak Bone Mass.

Osteoporos Int 1994; 1(Suppl):S7-13.

Boot AM, Ridder MAJ, Pols HAP, Krenning EP, Muinck Keizer-Schrama SMPF. Bone Mineral Density in Children and Adolescents: Relation to Puberty, Calcium Intake, and Physical Activity. **J Clin Endocrinol Metab** 1997; 82:57-62.

Bradney M, Pearce G, Naughton G. Moderate exercise during growth in prepubertal boys: changes in bone mass, size, volumetric density, and bone strength: a controlled prospective study. **J Bone Miner Res** 1998; 13:814-21.

Brasil, **Ministério da Saúde**. Pesquisa Nacional em Demografia e Saúde, 2002.

Carbone LD, Palmieri GMA, Graves SC, Smull K. Osteoporosis of pregnancy: long term follow-up of patients and their offspring. **Obstet Gynecol** 1995; 86:664-6.

Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New Approaches for Interpreting Projected Bone Densitometry Data. **J Bone Miner Res** 1992; 7:137-45.

Chan GM, Hoffman K, McMurry M. Effects of dairy products on bone and body composition in pubertal girls. **J Pediatr** 1995; 126:551-6.

Chantry CJ, Auinger P, Byrd RS. Lactation Among Adolescent Mothers and Subsequent Bone Mineral Density. **Arch Pediatr Adolesc** 2004; 158:650-6.

Colston KW, King RBJ, Harward J. Estrogen receptors and human bone cells: immunocytochemical studies. **J. Bone Miner Res** 1989;4:625-31.

Cromer BA. Effects of Hormonal Contraceptives on Bone Mineral Density. **Drug Safety** 1999; 20:213-22.

Cromer BA, Harel Z. Adolescents: At Increased Risk for Osteoporosis? **Clin Pediatr** 2000; 39:565-74.

Cromer BA, Binkovitz L, Ziegler J, Harvey R, Debanne SM. Reference values for bone mineral density in 12- to 18-year-old girls categorized by weight, race, and age. **Pediatr Radiol** 2004; 34:787-92.

DeCherney A. Physiologic and pharmacologic effects of estrogen and progestin on bone. **J Reprod Med** 1993; 38:1007-13.

De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. **Osteoporos Int** 2005; 16:1330-8.

Elgán C, Samsioe G, Dykes AK. Influence of smoking and oral contraceptives on bone mineral density and bone remodeling in young women: a 2-year study. **Contraception** 2003; 67:439-47.

Ensom MHH, Liu PYBSc, Stephenson MD. Effect of Pregnancy on Bone Mineral Density in Healthy Women. **Obstet Gynecol Survey** 2002; 57:99-111.

Fässler ALC, Bonjour JP. Osteoporosis as a pediatric problem. **Pediatric Clin North Am** 1995; 42:811-24.

Fernandes CE, Wehba S, Melo NR. Osteoporose pós-menopáusica. In: **Tratado de Ginecologia Febrasgo**. 2001.

Fortney JA, Feldblum PJ, Talmage RV, Zhang J, Godwin SE. Bone mineral density and history of oral contraceptive use. **J Reprod Med** 1994; 39:105-9.

Gambacciani M, Spinetti A, Taponeco F, Cappagli B, Piaggese L, Fioretti P. Longitudinal evaluation of perimenopausal vertebral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism. **Obstet Gynecol** 1994; 83:392-6.

Gillespie WJ, Avenell A, Henry DA, O'Connell DL, Robertson J. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis (Cochrane Review). In: **The Cochrane Library**, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.

Goldsmith NFE, Johnston JO. Bone Mineral: effects of oral contraceptives, pregnancy, and lactation. **J Bone Joint Surg** 1975; 57:657-68.

Gunnes M, Lehmann EH. Physical activity and dietary constituents as predictors of forearm cortical and trabecular bone gain in health children and adolescents: a prospective study. **Acta Pediatr** 1996; 85:19-25.

Hayslip CC, Klein TA, Wray HL, Duncan WE. The effects of lactation on bone mineral content in healthy postpartum women. **Obstet Gynecol** 1989; 73:588-92.

Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, et al. Peak bone mass. **Osteoporos Int** 2000; 11:985-1009.

Heiss CJ, Sanborn CF, Nichols DL, Bonnick SL, Alford BB. Associations of body fat distribution, circulating sex hormones, and bone density in postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab** 1995; 80:1591-6.

Henderson III PH, Sowers M, Kutzko KE, Jannausch ML. Bone mineral density in grand multiparous women with extended lactation. **Am J Obstet Gynecol** 2000; 182:1371-7.

Holmberg-Marttila D, Leino A, Sieväen H. Bone turnover markers during lactation, postpartum amenorrhea and resumption of menses. **Osteoporos Int** 2003; 14:103-9.

Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis (Cochrane Review). In: **The Cochrane Library**, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.

Honda A, Kurabayashi T, Yahata T, Tomita M, Takakuwa K, Tanaka K. Lumbar bone mineral density changes during pregnancy and lactation. **Int J Gynecol Obstet** 1998; 63:253-8.

Houde JP, Schulz LA, Morgan WJ, Breen T, Warhold L, Crane GK, Baran DT. Bone mineral density changes in the forearm after immobilization. **Clin Orthop Rel Res** 1995;317:199-205.

Johnston Jr CC, Miller JZ, Slemenda CW, Reister TK, Hui S, Christian JC, Peacock M. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. **N Engl J Med** 1992; 327:82-7.

Kalkwarf HJE, Specker BL. Bone mineral loss during lactation and recovery after weaning. **Obstet Gynecol** 1995; 86:26-32.

Kalkwarf HJ, Specker BL, Bianchi DC, Ranz J, Ho M. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. **N Engl J Med** 1997; 337:523-8.

Katzman DK, Bachrach LK, Carter DR, Marcus R. Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. **J Clin Endocrinol Metab** 1991; 73:1332-9.

Keating FSJ, Manassiev N, Stevenson JC. Estrogens and Osteoporosis. In: Lobo R, Kelsey R, Marcus R, (eds.). **Menopause biology and pathobiology**. R. Academic Press, 2000. p.509-33.

Kelly GA. Aerobic exercise and bone density at the hip in postmenopausal women: a meta-analysis. **Prev Med** 1998; 27:798-807.

Khosla SE, Melton III LJ. Secondary osteoporosis. In: Riggs LB, Melton III JL. (eds). **Osteoporosis: etiology, diagnosis and management**. 2^a ed., Philadelphia: Lippincott – Raver Publishers; 1995. p.183-204.

Koo WWK, Walters JC, Esterlitz J, Levine RJ, Bush AJ, Sibai B. Maternal Calcium Supplementation and Fetal Bone Mineralization. **Obstet Gynecol** 1999; 94:577-82.

Kovacs C. Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation. **J Clin Endocrinol Metabol** 2001; 86:2344-8.

Kuohung W, Borgatta L, Stubblefield P. Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based analysis. **Contraception** 2000; 61:77-82.

Laskey MA, Prentice A, Hanratty LA, Jarjou LM, Dibba B, Beavan SR, et al. Bone changes after 3 mo of lactation: influence of calcium intake, breast-milk output and vitamin D-receptor genotype. **Am J Clin Nutr** 1998; 67:685-92.

Lerner BR, Lei DLM, Chaves SP, Freire RD. Consumption of Calcium by Adolescents from Public Schools in Osasco, São Paulo, Brazil. **Rev Nutr** 2000; 13:57-63.

Li S, Wagner R, Holm K, Lehotsky J, Zinaman MJ. Relationship between soft tissue body composition and bone mass in perimenopausal women. **Maturitas** 2004; 47:99-105.

Lim S, Joung H, Shin CS, Lee HK, Kim KS, Shin EK, et al. Body composition changes with age have gender-specific impacts on bone mineral density. **Bone** 2004; 35:792-8.

Lindsay, R. The effect of sex steroids on the skeleton in premenopausal women. **Am J Obstet Gynecol** 1992; 166:1993-6.

Liu JM, Zhao HY, Ning G, Zhao YJ, Zhang LZ, Sun LH, et al. Relationship between body composition and bone mineral density in healthy young and premenopausal Chinese women. **Osteopors Int** 2004; 15:238-42.

Lloyd T, Andon MB, Rollings N. Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. **JAMA** 1993; 270:841-4.

Lloyd T, Taylor DS, Lin HM, Matthews AE, Eggli DF, Legro RS. Oral contraceptive use by teenage women does not affect peak bone mass: a longitudinal study.

Fertil Steril 2000; 74:734-7.

Lloyd T, Lin HM, Eggli DF, Dodson WC, Demers LM, Legro RS. Adolescent caucasian mothers have reduced adult hip bone density. **Fertil Steril** 2002; 77:136-40.

Loro ML, Sayre J, Roe TF, Goran MI, Kaufman FR, Gilsanz V. Early identification of children predisposed to low peak bone mass and osteoporosis later in life. **J Clin Endocrinol Metab** 2000; 85:3908-18.

Lu PW, Cowell CT, Lloyd-Jones SA, Briody JN, Howman-Giles R. Volumetric bone mineral density in normal subjects, aged 5-27 Years. **J Clin Endocrinol Metab** 1996; 81:1586-90.

Luckey MM, Meier DE, Mandeli JP, Dacosta MC, Hubbard ML, Goldsmith SJ. Radial and vertebral bone density in white and black women: evidence for racial differences in premenopausal bone homeostasis. **J Clin Endocrinol Metab** 1989; 69:762-70.

Magarey AM, Boulton TJC, Chatterton BE, Schultz C, Nordin BEC, Cockington RA. Bone growth from 11 to 17 years: relationship to growth, gender and changes with puberal status including timing of menarche. **Acta Paediatr** 1999; 88:139-46.

Martin AD, Bailey DA, McKay HA, Whiting S. Bone mineral and calcium accretion during puberty. **Am J Clin Nutr** 1997; 66:611-5.

Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Llich JZ, Goel PK, Wright JK, et al. Timing of peak bone mass in caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. **J Clin Invest** 1994; 93:799-808.

Mazess RB, Barden HS. Bone density in premenopausal women: effects of age, dietary intake, physical activity, smoking, and birth-control pills. **Am J Clin Nutr** 1991; 53:132-42.

Michaëlsson K, Baron JA, Farahmand BY, Persson I, Ljunghall S. Oral contraceptive use and risk of hip fracture: a case-control study. **Lancet** 1999; 353:1481-4.

Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Acunzo G, Bifulco G, Tommaselli GA, Guida M, Di Carlo C. Effects of a low-dose and ultra-low-dose combined oral contraceptive use on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study. **Contraception** 2003; 67:355-9.

Naylor KE, Iqbal P, Fledelius C, Fraser RB, Eastell R. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. **J Bone Miner Res** 2000; 15:129-37.

(NIH). National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement 2000 March 27-29; 17 (1):1-36. Osteoporosis Prevention, Diagnoses and Therapy. Disponível: <http://consensus.nih.gov/2000/2000Osteoporosis.html.htm>.

(NIH). National Institutes of Health. Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. **JAMA** 2001; 285: 785-95.

(NIH). National Institutes of Health. Osteoporosis and Related Bone Diseases- National Resource Center 2005. <http://consensus.nih.gov/2000/2000Osteoporosis.html.htm>

Nguyen TV, Jones G, Sambrook PN, White CP, Kelly PJ, Eisman JA. Effects of estrogen exposure and reproductive factors on bone mineral density and osteoporotic fractures. **J Clin Endocrinol Metab** 1995; 80:2709-14.

O'Brien KO, Nathanson MS, Mancini J, Witter FR. Calcium absorption is significantly higher in adolescents during pregnancy than in the early postpartum period. **Am J Clin Nutr** 2003; 78:1188-93.

Ott SM, Scholes D, Lacroix AZ, Ichikawa LE, Yoshida CK, Barlow WE. Effects of contraceptive use on bone biochemical markers in young women. **J Clin Endocrinol Metab** 2001; 86:179-85.

Paton LM, Alexander JL, Nowson CA, Margerison C, Frame MG, Kaymakci B, et al. Pregnancy and lactation have no long-term deleterious effect on measures of bone mineral in healthy women: a twin study. **Am J Clin Nutr** 2003; 77:707-14.

Petitti DB, Piaggio G, Mehta S, Cravioto MC, Meirik O. Steroid Hormone Contraception and Bone Mineral Density: A Cross-Sectional Study in a International Population. **Obstet Gynecol** 2000; 95:736-44.

Prentice A, Jarjou LMA, Stirling DM, Buffenstein R, Fairweather-Tait S. Biochemical marker of calcium and bone metabolism during eighteen months of lactation in Gambian women accustomed to a low calcium intake and in those consuming a calcium supplement. **J Clin Endocrinol Metab** 1998; 83:1059-66.

Prentice A. Maternal calcium metabolism and bone mineral status. **Am J Clin Nutr** 2000; 71(suppl):1312S-6S.

Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, Ryschon KL. Smoking and bone metabolism in elderly women. **Bone** 2000; 27:429-36.

Recker RR, Davies M, Hinders SM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB. Bone gain in young adult women. **JAMA** 1992; 268:2403-8.

Reed SD, Scholes D, Lacroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Longitudinal changes in bone density in relation to oral contraceptive use. **Contraception** 2003; 68:177-82.

Reid IR, Plank LD, Evans MC. Fat mass is an important determinant of whole body bone density in pre-menopausal women but not in men. **J Clin Endocrinol Metab** 1992; 75:779-82.

Rizzoli R, Bonjour JP, Ferrari SL. Osteoporosis, genetics and hormones. **J Mol Endocrinol** 2001; 26:79-94.

Rubin K, Schirduan V, Gendreau P, Sarfarazi M, Mendola R, Dalsky G. Predictors of axial and peripheral bone mineral density in healthy children and adolescents, with special attention to the role of puberty. **J Pediatr** 1993; 123:863-70.

Rubin LA, Hawker GA, Peltekova VD, Fielding LJ, Ridout R, Cole DEC. Determinants of peak bone mass: clinical and genetic analyses in a young female Canadian cohort. **J Bone Miner Res** 1999; 14:633-43.

Sabatier JP, Guaydier-Souquières G, Laroche D, Benmalek A, Fournier L, Guillon-Metz F, et al. Bone mineral acquisition during adolescence and early adulthood: a study in 574 healthy females 10-24 years of age. **Osteoporosis Int** 1996; 6:141-8.

SAS Institute Inc. SAS/STAT software changes and enhancements through release 8.2 Cary, NC: **SAS Institute, Inc.** 1999-2000.

Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J, Jerums G. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. **N Engl J Med** 1989; 320:554-8.

Snow-Harter C, Chay C, Marcus R. Exercise and its relationship to bone mass and cardiovascular function. In: Lorrain J. (ed.) **Comprehensive management of menopause**. New York: Springer-Verlag; 1993. p.159-70.

Sowers M, Crutchfield M, Jannausch M, Updike S, Corton G. A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy. **Obstet Gynecol** 1991; 77:841-5.

Sowers M, Randolph J, Shapiro B, Jannausch M. A Prospective study of bone density and pregnancy after an extended period of lactation with bone loss. **Obstet Gynecol** 1995; 85:285-9.

Sowers M, Holis BW, Shapiro B, Randolph J, Janney CA, Zhang D, et al. Elevated parathyroid hormone-related peptide associated with lactation and bone density loss. **JAMA** 1996; 276:549-54.

Sowers M, Scholl T, Harris L, Jannausch, M. Bone loss in adolescent and adult pregnant women. **Obstet Gynecol** 2000; 96:189-93.

Sundberg M, Gardsell P, Johnell O, Ornstein E, Karlsson MK, Sernbo I. Pubertal bone growth in femoral necks predominantly characterized by increased bone size and not by increased bone density -4 year longitudinal study. **Osteoporos Int** 2003; 14: 548-58.

Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, Slosman D, Clavien H, Sizonenko PC, Bonjour J. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. **J Clin Endocrinol Metab** 1992; 75:1060-5.

Torgenton DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. **JAMA** 2001; 285: 2891-7.

(UNICEF). **United Children's Fund**. Pesquisa "A voz dos adolescentes"
<http://www.unicef.org.br> (acessado em 05/fev/2003).

Van Langendonck L, Claessens L, Lysens R, Koninckx PR, Beunen G. Association between bone, body composition and strength in premenarcheal girls and postmenopausal women. **Ann Hum Biology** 2004; 31:228-44.

Ward KA, Adams JE, Mughal MZ. Bone status during adolescence, pregnancy and lactation. **Curr Opin Obstet Gynecol** 2005; 17:435-9.

Wren TAL, Liu X, Pitukcheewanont P, Gilsanz V. Bone acquisition in health children and adolescents: comparisons of dual-energy x-ray absorptiometry and computed tomography measures. **J Clin Endocrinol Metab** 2005; 90: 1925-28.

Writing group for the women's health initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in health post menopausal women's: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. **JAMA** 2002; 288:321-33.

Yuen KC, Kendler D, Khan A, Brown J, Fortier M. Osteoporosis: In "Osteoporosis". **The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada**. 2000/2001.p31-41.

Zeni SN, Soler CRO, Lazzari A, López L, Suarez M, Di Gregorio S, et al. Interrelationship between bone turnover markers and dietary calcium intake in pregnant women: a longitudinal study. **Bone** 2003; 33:606-13.

6. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98
(alterada 2005).

7. Anexos

Este estudo é parte de um estudo inicial para avaliar a associação entre o uso de anticoncepção hormonal combinada oral e os antecedentes reprodutivos sobre a densidade mineral óssea de adolescentes. No presente momento estão sendo apresentados os dados parciais referentes apenas aos aspectos reprodutivos. Os dados referentes ao uso de anticoncepção hormonal continuam em andamento. Os anexos a seguir apresentados incluem informações referentes ao projeto original.

7.1. Anexo 1 – CHECK-LIST

PESQUISA: “ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS COMBINADOS ORAIS, ANTECEDENTES REPRODUTIVOS E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM ADOLESCENTES”

	Rejeita Não	Aceita Sim
Apenas para o grupo das usuárias:		
1. Está fazendo uso de anticoncepcional oral há pelo menos 12 meses?	☐	☐
	Sim	Não
Apenas para o grupo das não usuárias:		
2. Já fez uso de algum anticoncepcional hormonal na sua vida?	☐	☐
Para todas:		
3. Tem idade <12 ou >20 anos?	☐	☐
4. Teve amenorréia por pelo menos 3 meses no último ano?	☐	☐
5. Está grávida?	☐	☐
6. Teve parto ou aborto nos últimos 12 meses?	☐	☐
7. Está amamentando ou amamentou nos últimos 6 meses?	☐	☐
8. Tem história de alguma das doenças abaixo?		
(a) doenças hepáticas	☐	☐
(b) diabetes	☐	☐
(c) doença renal crônica	☐	☐
(d) doenças da tireóide e paratireóide	☐	☐
(e) doenças da hipófise	☐	☐
(f) epilepsia	☐	☐
(g) neoplasias	☐	☐
(h) doenças ósseas	☐	☐
(i) síndrome de malabsorção intestinal	☐	☐
(j) imobilização por pelo menos 6 semanas no último ano	☐	☐
9. Está fazendo ou fez uso, por mais de 3 meses de alguma das medicações abaixo?		
(a) anticonvulsivantes	☐	☐
(b) corticoesteróides	☐	☐
(c) drogas para tireóide e paratireóide	☐	☐
(d) vitaminas D	☐	☐
(e) suplementação de cálcio	☐	☐
(f) diuréticos tiazídicos	☐	☐
(g) bifosfonados	☐	☐
(h) calcitonina	☐	☐
(i) rifampicina	☐	☐
(j) griseofulvina	☐	☐
10. Não teve menarca?	☐	☐
Nº grupo usuária		
Nº grupo não-usuária		

7.2. Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

PESQUISA: “ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS COMBINADOS ORAIS, ANTECEDENTES REPRODUTIVOS E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM ADOLESCENTES”

Eu estou sendo convidada a participar de um estudo que está sendo realizada no CAISM/UNICAMP pela pesquisadora Dr.^a Larissa Miglioli e Prof.^a Dr.^a Lúcia Helena Simões da Costa Paiva, e que tem como objetivo avaliar os efeitos da gravidez e do uso de pílulas anticoncepcionais sobre os ossos na adolescência.

Os resultados deste estudo poderão ajudar os profissionais da saúde numa orientação mais adequada sobre os métodos para evitar gravidez na adolescência, com menor prejuízo para os ossos. Além disto, poderão indicar um acompanhamento especial dos ossos nas adolescentes que já engravidaram ou amamentaram.

Caso aceite participar do estudo, no momento da minha consulta de rotina no ambulatório, eu responderei às perguntas feitas pela pesquisadora sobre meus dados pessoais, se uso anticoncepcional oral, se já engravidei ou amamentei, e sobre minha atividade física. Também serão medidos o meu peso e minha altura, e será avaliado o grau de desenvolvimento dos meus seios e pêlos. Nesta mesma consulta, será agendada uma data para a realização do exame para avaliar os ossos, que se chama densitometria óssea, e será realizado no Setor de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da UNICAMP. Fui informada que para a realização deste exame, tenho que ficar deitada por aproximadamente 1 hora, que o exame é indolor e com dose muita baixa de radiação, considerado de risco mínimo.

Sei que este não é um exame de rotina realizado na minha idade, mas que a minha participação ajudará aos profissionais de saúde a ajudar outras pessoas.

Fui informada que se eu não quiser participar do estudo, ou se aceitar e por algum motivo desejar sair, continuarei recebendo atendimento médico normal no ambulatório, sem qualquer prejuízo no meu acompanhamento.

Sei também que os dados obtidos na pesquisa serão confidenciais, e não serão comunicados a outras pessoas, a não ser para trabalhos científicos, onde será preservado o

meu anonimato. Caso eu tenha menos que 18 anos, este termo também deverá ser assinado por um de meus pais ou responsável.

Caso o exame dos ossos não seja realizado no mesmo dia da consulta, receberei uma ajuda de custo para as despesas com transporte.

Qualquer dúvida, a pesquisadora coloca-se a minha disposição, podendo ser encontrada no telefone (19)37889354. O Comitê de Ética e Pesquisa também pode ser contatado pelo telefone (19) 37888936, caso eu necessite de qualquer esclarecimento.

Ciente das informações acima, se eu concordar em participar voluntariamente da pesquisa em questão, assino abaixo.

Voluntária: _____

Idade |_|_| anos

RG |_|_|_|_|_|_|_|_|_| - |_|

Prontuário |_|_|_|_|_|_|_|_| - |_|

Endereço: _____

Assinatura: _____

Assinatura do responsável: _____

Grau de parentesco: _____

Dr.^a Larissa Miglioli - pesquisadora

Data _____/_____/_____

7.3. Anexo 3 – Questionário/Ficha para Coleta de Dados

**PESQUISA: “ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS COMBINADOS ORAIS,
ANTECEDENTES REPRODUTIVOS E DENSIDADE MINERAL
ÓSSEA EM ADOLESCENTES”**

Nº grupo usuária |_|_|

Nº grupo não-usuária |_|_|

Nome: _____

HC |_|_|_|_|_|_| - |_|

Ambulatório de origem: _____

PF Nº |_|_|_|_|_|_|

Data ____/____/____

Nº grupo usuária |__|__|

Nº grupo não-usuária |__|__|

**PESQUISA: “ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS COMBINADOS ORAIS,
ANTECEDENTES REPRODUTIVOS E DENSIDADE MINERAL
ÓSSEA EM ADOLESCENTES”**

1. Dados pessoais:

1.1. Qual é a sua idade em anos completos? |__|__|

1.2. Qual é a cor da sua pele?

☐ Branca

☐ Parda

☐ Indígena

☐ Preta

☐ Amarela

☐ Outra _____

1.3. Quantos anos você estudou? |__|__|

1.4. Você fuma atualmente? ☐ Não. Passe a 1.5

☐ Sim

1.4.1. Há quantos meses fuma? |__|__|

1.4.2. Quantos cigarros por dia? |__|__|

1.5. Já fumou no passado? Não ☐ Passe a 2

Sim ☐

1.5.1. Por quantos meses fumou? |__|__|

1.5.2. Há quantos meses parou? |__|__|

1.6. Pratica atividade física? ☐ Não. Passe a 2

☐ Sim

1.6.1. Tempo em horas por semana |__|__|

2. Antecedentes ginecológicos:

2.1. Qual é a data da sua última menstruação: ____/____/____

2.2. Qual é o intervalo entre as menstruações, em dias? |__|__|

2.3. Com que idade você teve a sua primeira menstruação? |__|__|

2.4. Você já ficou grávida alguma vez? ☐ Não. Passe a 2.5

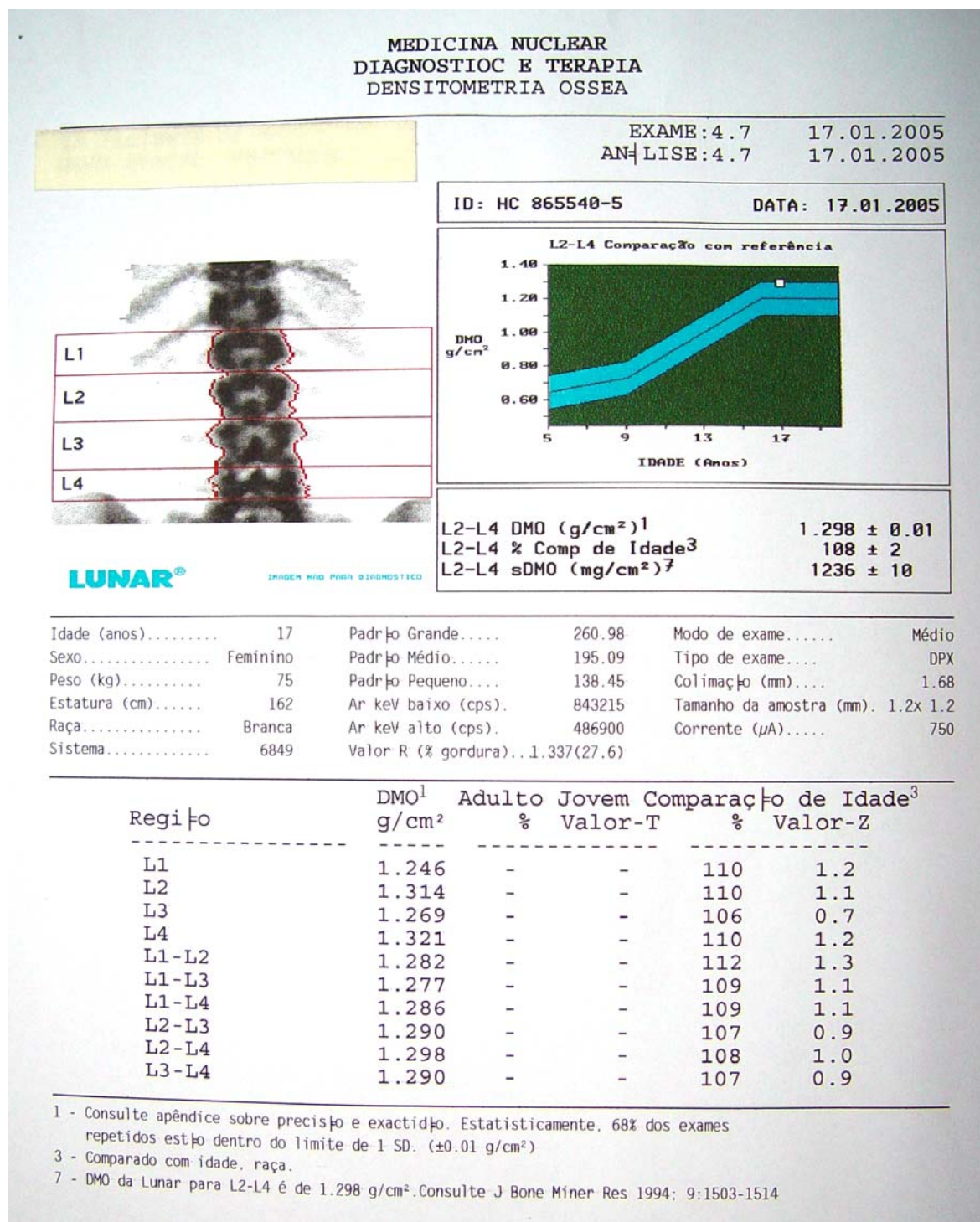
☐ Sim

- 2.4.1. Quantas vezes?
- 2.4.2. Quantos partos teve?
- 2.4.3. Quantos abortos teve?
- 2.4.4. Há quantos meses ocorreu seu último parto?
- 2.4.5. Por quantos meses você ficou sem menstruar após o parto?
- 2.4.6. Você amamentou? ☐ Não. Passe a 2.5
☐ Sim
- 2.4.6.1. Por quantos meses você amamentou?
- 2.4.6.2. Há quantos meses parou de amamentar?
- 2.5. Você usa anticoncepcional oral? ☐ Não. Passe a 2.6
☐ Sim
- 2.5.1. Qual é a dosagem? ☐ 30µg EE ☐ 20µg EE ☐ 15µg EE
- 2.5.2. Qual é o tipo do progestágeno?
☐ levonorgestrel ☐ desogestrel ☐ gestodeno
- 2.5.3. Há quantos meses?
- 2.5.4. Com quantos anos você começou a usar?
- 2.6. Você já usou no passado? ☐ Não. Passe a 3
☐ Sim
- 2.6.1. Qual foi a dosagem? ☐ 30µg EE ☐ 20µg EE ☐ 15µg EE
- 2.6.2. Qual foi o tipo de progestágeno?
☐ levonorgestrel ☐ desogestrel ☐ gestodeno
- 2.6.3. Por quantos meses?
- 2.6.4. Parou há quantos meses?
- 2.6.5. Com quantos anos você começou a usar?

3. Dados clínicos

- 3.1. Peso , Kg
- 3.2. Estatura , m
- 3.3. IMC
- 3.4. Tanner 3.4.1. P
3.4.2. M

7.4. Anexo 4 – Laudo da Densitometria Óssea



HOSPITAL DAS CLINICAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR
UNICAMP

EXAME: 4.7 01/17/2005
 ANALISE: 4.7 01/17/2005

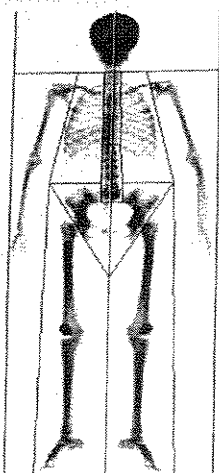
COMPOSIÇÃO DO CORPO							
Região	R Valor	Tecido Gordura%	Região Gordura%	Tecido (g)	Gordura (g)	Magra (g)	CMO (g)
BRAÇO ESQUER	1.284	54.8	53.2	5874	3218	2656	179
PERNA ESQUER	1.307	43.4	41.8	12638	5490	7148	506
TRONCO ESQUE	1.305	44.2	43.0	15070	6661	8409	407
INTEIRO ESQU	1.303	45.6	44.0	35673	16271	19402	1342
BRAÇO DIREIT	1.287	53.5	52.0	5943	3180	2763	177
PERNA DIREIT	1.305	44.3	42.6	12351	5475	6877	508
TRONCO DIREI	1.307	43.2	42.0	15055	6507	8548	448
INTEIRO DIRE	1.303	45.6	43.8	35460	16153	19307	1384
BRAÇOS	1.285	54.1	52.5	11817	6397	5421	356
PERNAS	1.306	43.9	42.2	24989	10963	14026	1013
TRONCO	1.306	43.7	42.5	30125	13175	16949	854
INTEIRO	1.303	45.6	43.9	71133	32425	38709	2727

RESULTADOS AUXILIARES DE CORPO INTEIRO**

		Locais de corte	
		Nome	Actual Relativo
Tot. de cálcio no osso (g)	1036	Colo	26 26
Pontos de Ar.....	0	Braço esq.	- -
Pontos do tecido.....	11564	Costela esq.	- -
Pontos do osso.....	4780	Costela dir.	67 6
Total dos pontos.....	22080	Braço dir.	- -
Pontos Valor-R.....	5193	Coluna	54 54
Pontos de Média.....	92	Pélvis	69 69
		Topo da cabeça	0
		Centro	61

**Resultados auxiliares para pesquisa, não para uso clínico.

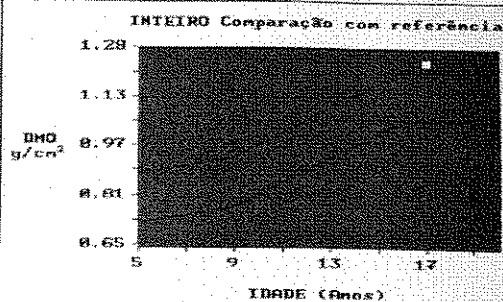
EXAME:4.7 01/17/2005
ANALISE:4.7 01/17/2005



LUNAR®

2009年12月 第6卷第12期 总第66期 北京邮电大学学报 第32卷第6期

DATA: 01/17/2005



INTEIRO DMO (g/cm ²) ¹	1.238 ± 0.01
INTEIRO % Comp de Idade ³	110 ± 3

Idade (anos).....	17	Padrão Grande.....	260.98	Modo de exame.....	Médio
Sexo.....	Feminino	Padrão Médio.....	195.09	Tipo de exame.....	DPX
Peso (kg).....	75	Padrão Pequeno.....	138.45	Colimação (mm).....	1.68
Estatura (cm).....	162	Ar keV baixo (cps).....	843215	Tamanho da amostra (mm).....	4.8x 9.6
Raça.....	Branca	Ar keV alto (cps).....	486900	Corrente (µA).....	150
Sistema.....	6849	Valor R (% gordura).....	1.303(45.6)		

Região	DMO ¹ g/cm ²	Adulto %	Jovem Valor-T	Comparação de Idade ³ %	Valor-Z
CABEÇA	2.187	-	-	-	-
BRAÇOS	0.949	-	-	-	-
PERNAS	1.411	-	-	-	-
TRONCO	0.971	-	-	-	-
COSTELAS	0.721	-	-	-	-
PÉLVIS	1.116	-	-	-	-
COLUNA	1.232	-	-	-	-
INTEIRO	1.238	-	-	110	1.4

- Anexos 74