



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Nutrição

Adriany Cristine Santos Gonçalves

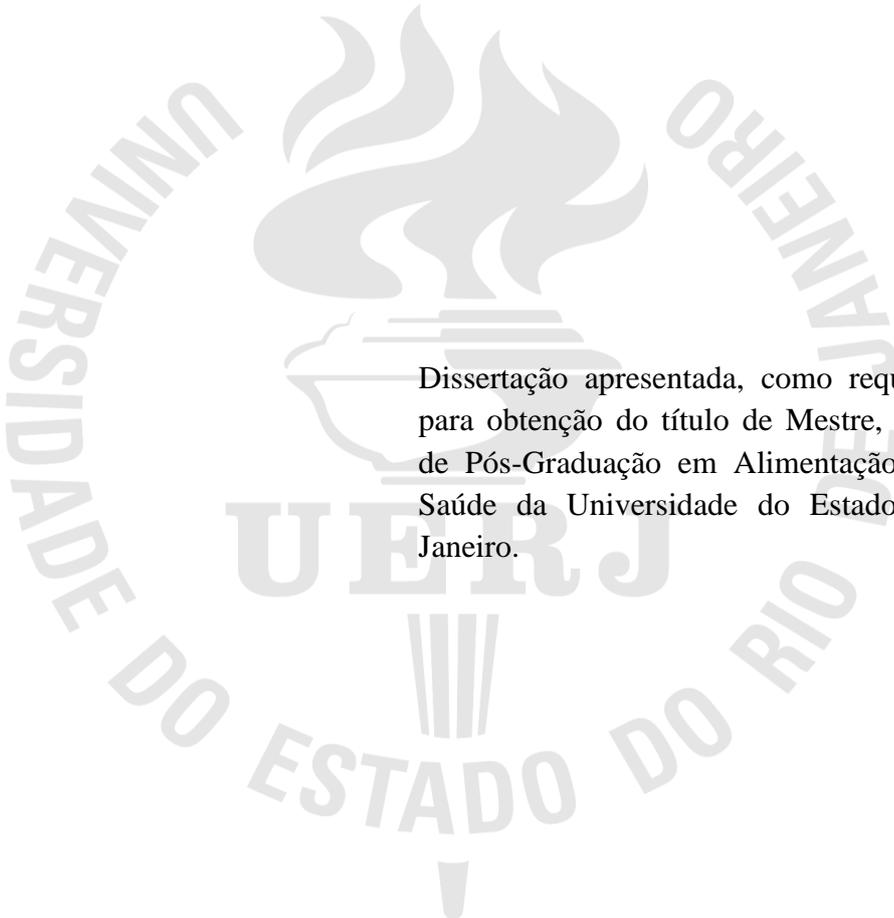
O efeito tardio da prática da amamentação na densidade mineral óssea de mulheres na pós-menopausa: revisão sistemática de estudos observacionais

Rio de Janeiro

2012

Adriany Cristine Santos Gonçalves

O efeito tardio da prática da amamentação na densidade mineral óssea de mulheres na pós-menopausa: revisão sistemática de estudos observacionais



Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Faerstein

Coorientadora: Prof.^a Dra. Maria Helena Hasselmann

Rio de Janeiro

2012

Adriany Cristine Santos Gonçalves

O efeito tardio da prática da amamentação na densidade mineral óssea de mulheres na pós-menopausa: revisão sistemática de estudos observacionais

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde da Universidade do Estado do Rio de Janeiro..

Aprovada em 25 de outubro de 2012

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Eduardo Faerstein (Orientador)
Instituto de Nutrição da UERJ

Prof^a. Dr^a. Flávia Fioruci
Instituto de Nutrição da UERJ

Prof^a. Dr^a. Letícia de Oliveira Cardoso
Escola Nacional de Saúde Pública - Fiocruz

Rio de Janeiro

2012

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, irmãos e avó que sempre estiveram ao meu lado, dando-me todo o amor, força e exemplo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que me deu vida e me presenteou com forças para concluir o mestrado.

Aos meus queridos pais, Waldemiro e Omara, por todo amor, pelo suporte às minhas realizações e por sempre acreditarem em mim.

À minha avó, também pelo seu amor e por sempre apoiar meu crescimento.

Aos meus irmãos maravilhosos, Annye, Walney e Adriely, que sempre me proporcionaram alegria e tiveram paciência comigo.

Ao Jônatas, meu esposo, por entender, apoiar minhas escolhas e me ajudar a melhorar a cada dia.

Ao orientador Eduardo Faerstein, pela oportunidade de aprendizado e por ter acreditado em meu esforço.

À orientadora Maria Helena, por acreditar em mim e pela oportunidade de crescimento profissional. Obrigada pelas palavras de força e incentivo nos momentos mais críticos.

À professora Cintia Curioni, pela disponibilidade em ajudar e por compartilhar sua experiência.

À professora Flávia Fioruci pelo apoio em conhecimento e materiais enriquecedores.

À amiga Raquel Mezzavila, que muito me ajudou no início de tudo e sempre quando precisei.

Às amigas de trabalho pela disponibilidade em me ajudar com as trocas de escala, que não foram poucas, mas sempre pude contar com esse apoio.

À amiga de mestrado Marina, por me ouvir e por sua ajuda incansável até o final. Obrigada pelo esforço em ajudar.

RESUMO

GONÇALVES, Adriany Cristine Santos. *O efeito tardio da prática da amamentação na densidade mineral óssea de mulheres na pós-menopausa: revisão sistemática de estudos observacionais*. 2012. 66 f. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) – Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

A amamentação representa um período de intensa mobilização óssea para produção de leite. Durante esta fase, a mulher sofre uma grande perda de massa óssea com evidências de recuperação após o desmame. Atualmente este tem sido um período preocupante na vida mulher, pois há suspeitas desta perda óssea na lactação gerar um efeito tardio na densidade mineral óssea (DMO) quando esta mulher está na pós-menopausa. A DMO reduzida é o principal fator de risco para a osteoporose que afeta em torno de 200 milhões de mulheres com mais de cinquenta anos no mundo. O objetivo do presente trabalho foi avaliar o efeito da prática da amamentação na densidade mineral óssea de mulheres na pós-menopausa. Para isto, foi realizada uma revisão sistemática da literatura. A busca de artigos foi feita em bases dados (*Lilacs, Medline via Pubmed e Scopus*) complementada por checagem manual de referências. Foi identificado um total de 181 artigos e, após aplicação dos critérios de inclusão, selecionados 24 artigos para a revisão sistemática. Os resultados dos diversos estudos são divergentes em questões metodológicas, de classificação da duração da amamentação, quanto às variáveis confundidoras, grupo de idade e etnia, o que dificulta a comparabilidade entre eles. Parte dos estudos referem algum tipo de efeito (positivo ou negativo) e outra parte não, sendo mais frequente a observação de uma correlação inversa entre a amamentação e a densidade mineral óssea em pós-menopausadas. Porém, quando outras variáveis (número de gestações, idade, tempo desde a menopausa, entre outras) são consideradas na análise em conjunto com a amamentação, este último perde a relação de significância. Ainda são necessários mais estudos com melhor rigor metodológico para avaliar se de fato o efeito pode ser atribuído à amamentação ou a outros fatores que também estão relacionados com a densidade mineral óssea na pós-menopausa.

Palavras-chave : Amamentação. Osso. Pós-menopausa.

ABSTRACT

Breastfeeding is a period of intense bone mobilization for milk production. During this phase, women suffer a great loss of bone mass with evidence of recovery after weaning. Currently this has been a worrying period in woman's life as there are suspicions that bone loss during lactation generates a late effect on bone mineral density (BMD) when this woman is postmenopausal. The reduced BMD is a major risk factor for osteoporosis that affects around 200 million women over fifty years worldwide. The aim of this study was to evaluate the effect of breastfeeding on bone mineral density in postmenopausal women. For this, we performed a systematic literature review. The search for articles in databases (Lilacs, Medline via Pubmed and Scopus) were supplemented by manual checking of references. It was identified a total of 181 articles and, after applying the inclusion criteria, 24 articles were selected for the systematic review. The results of several studies are divergent concerning methodological issues, classification of breastfeeding duration, for the variables that cause confusion, age group and ethnicity, which makes comparisons between them difficult. Part of the studies relates some kind of effect (positive or negative) while another part shows, the most frequently, the observation of an inverse correlation between breastfeeding and bone mineral density in postmenopausal. However, when other variables (number of pregnancies, age, time since menopause, etc.) are considered in the analysis in conjunction with breastfeeding, the latter loses significant relationship. More studies with better methodological rigor are still necessary to evaluate if indeed the effect can be attributed to breastfeeding or other factors that are also related to bone mineral density in postmenopausal women.

Keywords: Breastfeeding. Bone. Postmenopausal.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Fatores de associação à perda óssea e aumento do risco de osteoporose	15
Figura 1 - Diagrama de fluxo do processo de seleção dos artigos	32
Quadro 2 - Características dos estudos incluídos	35
Quadro 3 - Avaliação da qualidade	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Adme	Anos desde a menopausa
Ativ. Fis	Atividade física
CF	Colo do fêmur
Cir.Gn	Cirurgias ginecológicas
CL	Coluna lombar
CMO	Conteúdo mineral ósseo
Cpvo	Contraceptivo de uso oral (anticoncepcional)
CV	Coefficiente de variação
DMO	Densidade mineral óssea
Dp	Desvio padrão
DPA	<i>Dual photon absorptiometer</i>
Ht fr	Histórico de fratura
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
Id	Idade
Idm	Idade da menarca
Idme	Idade da menopausa
Idpg	Idade da primeira gestação
IMC	Índice de massa corporal
Mdme	Meses após a menopausa
Nº g	Número de gestações
Nº ptos	Número de partos
Nºab	Número de abortos
Nºf	Número de filhos
Nºfnv	Número de filhos nascidos vivos
NA	Não apresentou
NS	Não significativo
PMO	Pico de massa óssea
QT	Quadril total

RW	Região de <i>Ward</i>
TC	Tomografia computadorizada
TR	Trocanter
Trh	Terapia de reposição hormonal

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	12
1	JUSTIFICATIVA	26
2	OBJETIVO	27
3	METODOLOGIA	28
3.1	Tipo de estudo	28
3.2	Participantes	28
3.3	Exposição	29
3.4	Desfecho	29
3.5	Grupo de Comparação	29
3.6	Crítérios de exclusão	29
3.7	Estratégia de busca	30
3.8	Seleção de estudos	30
3.9	Extração de dados	31
3.10	Avaliação da qualidade	31
3.11	Síntese dos dados	31
4	RESULTADOS	32
4.1	Característica dos estudos incluídos	32
5	DISCUSSÃO	43
6	CONCLUSÃO	46
	REFERÊNCIAS	47
	APÊNDICE A – Estratégia de busca	62
	APÊNDICE B – Formulário para extração de dados	64

APÊNDICE C – Escala de avaliação da qualidade para estudos.....	65
APÊNDICE D – Artigos excluídos com razões.....	66

INTRODUÇÃO

Os ossos estocam praticamente todo o cálcio do organismo adulto (99%), e este é um dos importantes papéis do esqueleto humano, além das funções de sustentação e locomoção (MARX, 1993). O percentual restante (1%) encontra-se distribuído entre os demais tecidos e fluidos corporais, atuando em diversas funções fisiológicas. A forma ativa circulante é o cálcio ionizado. O organismo mantém os níveis séricos de cálcio através da integração de processos como a absorção intestinal e excreção urinária de cálcio e a remodelação óssea, que são mecanismos regulados por hormônios calciotrópicos (hormônio paratireoideiano - PTH, calcitonina e 1,25-diidroxivitamina D – vitamina D). Quando as concentrações séricas de cálcio estão baixas, o PTH e a vitamina D aumentam sua absorção em nível intestinal, a reabsorção nos túbulos renais, e estimulam a perda de cálcio pelos ossos. Em concentrações elevadas de cálcio ou em níveis normais, a calcitonina é secretada inibindo a mobilização de cálcio dos ossos e aumentando a sua excreção urinária (ARNAUD; SANCHEZ, 1996; WEAVER, 2001).

O tecido ósseo é dinâmico e está continuamente sendo modificado em sua estrutura e forma por meio de dois processos acoplados: formação e degradação. Para isto, existem, no próprio tecido, células específicas chamadas degradadoras (osteoclastos) ou formadoras de massa óssea (osteoblastos), além de outras células responsáveis pela sinalização local (osteócitos). Com isso, mantém-se um fluxo contínuo de cálcio, dentro e fora dos ossos, que é fisiologicamente importante para o processo de amadurecimento da estrutura óssea em equilíbrio com a homeostase sérica de cálcio no organismo. A alteração entre os dois processos, a depender do momento, pode ter o objetivo de formação ou renovação óssea. (HEANEY, 1998; WEAVER, 2001).

A regulação dos processos de modelação óssea (fase de crescimento até consolidação óssea) e renovação (osso formado) é feita por meio de sinalização hormonal (estrogênio, hormônios calciotrópicos, hormônio do crescimento, glicocorticóides, hormônio da tireoide e outros) integrada com os fatores produzidos no osso (citocinas, prostaglandinas e fatores de crescimento) em resposta a fatores ou condições capazes de influenciar e direcionar a dinâmica óssea (COMPSTON, 2001). São exemplos destes fatores o estilo de vida (determinadas medicações, sedentarismo, dieta, excesso de álcool e fumo e o consumo de cafeína), as condições fisiológicas (infância, adolescência, gestação, lactação, menopausa e

envelhecimento), a herança genética e ou a existência de doenças osteo-metabólicas (VIEIRA, 1999).

A dinâmica óssea se apresenta de forma diferenciada nas diferentes fases da vida. Na infância e adolescência, observa-se um predomínio da formação óssea. Ao fim da adolescência e início da vida adulta, ocorre o pico de massa óssea (PMO) que possui forte relação com o potencial genético (aproximadamente 80%) (SMITH et al, 1973; POCOCK et al, 1987; CHRISTIAN et al, 1989; SLEMENDA et al, 1991; FLICKER et al, 1995; ILICH et al, 1996) . O PMO (maior quantidade de massa acumulada e definitiva) ocorre por volta dos trinta anos em ambos os sexos e, até chegar nesta fase, a estrutura óssea está sendo consolidada. Os homens têm um maior PMO em relação à mulher, o que também é observado em negros e hispânicos quando comparado a brancos ou asiáticos (POCOCK et al, 1987; REID et al, 1992; ANDERSON; POLLITZER, 1994; RICHELSON et al, 1994; REID et al, 1994). Fatores mais específicos como a ingestão de cálcio e a prática de atividade física demonstraram uma maior capacidade em influenciar a aquisição do PMO (SNOW-HARTER et al, 1990; WOSJE et al, 2000). E outro fator que tem relação com o desenvolvimento máximo da massa óssea é o uso anticoncepcional pelas mulheres, que se utilizado durante vários anos antes da maturidade, pôde melhorar a aquisição do PMO (KRITZ-SILVERSTEIN; BARRETT-CONNOR, 1993). Qualquer fator, porém, que prejudique a mineralização óssea ainda durante a fase de aquisição do PMO pode aumentar o risco de osteoporose tardia (SCHNATZ et al, 2010).

Na fase adulta, o dinamismo ósseo tende a um equilíbrio (formação = reabsorção) e, por volta dos 40 anos, é iniciado naturalmente o processo de perda óssea em ambos os sexos, numa razão praticamente constante que irá persistir com o avançar da idade até o fim da vida (reabsorção > formação) (RAUCH et al, 1994; McDONAGH, 2001).

Perda óssea em mulheres após a menopausa

A alteração hormonal que ocorre após a menopausa interfere no metabolismo ósseo e intensifica a perda óssea esperada com o avançar da idade. Este fenômeno ocorre por volta dos 50 anos de idade, quando há cessação permanente da menstruação (fim do período fértil) resultante da falência ovariana que deixa de produzir estrogênio e expõe a mulher a um risco maior de osteoporose (ILICH; KERSTETTER et al, 2000; SILVEIRA et al, 2007). Ainda na transição para menopausa, a perda óssea já se intensifica e pode chegar a 10% ao ano,

enquanto nos homens, a perda é mais gradual (0,5% ao ano), e pouco mais tardia (aproximadamente aos 70 anos) (GARNERO et al, 1994; KUSHIDA et al, 1995; WATTS et al, 2008). Nos anos seguintes após a menopausa (em torno de cinco ou dez anos), as taxas de perda de óssea podem aumentar 2% a 3% ao ano e, então, reduzem gradualmente (0,5 a 1% ao ano), mas existem mulheres durante o mesmo período, que podem sofrer perdas ainda maiores (CHRISTIANSEN et al, 1987). Aos 80 anos, a perda óssea de uma mulher pode representar 45% ou 50% de seu PMO, enquanto para um homem na mesma idade, a perda pode chegar até 30% de seu PMO (RIGGS; MELTON, 1986). Estudos mostram que existe associação direta entre PMO e a densidade mineral óssea (DMO) após a menopausa, isto é quanto menor o PMO menor será a DMO (NEWTON-JOHN; MOGAN,1970; FERRARI et al, 1998).

Consequências da perda óssea em mulheres pós-menopausa

A DMO reduzida é o principal fator de risco para a osteoporose e consequentes fraturas. A osteoporose é uma doença crônica, silenciosa e progressiva do metabolismo ósseo de etiologia multifatorial caracterizada por redução da massa óssea e deterioração da microarquitetura do osso, culminando no aumento da fragilidade e susceptibilidade a fraturas (CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE, 1993). Existe um estado de baixa DMO que é precursor da osteoporose, a osteopenia. A idade avançada e o hipoestrogenismo são os agentes responsáveis por essa alteração no metabolismo ósseo que ocorre predominantemente na pós-menopausa (RADOMISK et al, 2002). A osteoporose pode também ter origem secundária se resultante de alterações endógenas, uso contínuo de medicações, doenças crônicas como insuficiência renal ou hepática (QUADRO 1).

<u>Osteoporose primária</u>
- Pós-menopausa ou senil e juvenil (genética)
<u>Osteoporose secundária</u>
- <i>Doenças</i> : síndrome de <i>Cushing</i> , hipogonadismo, hipopituitarismo, diabetes melito, hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, nefropatias crônica, hepatopatia, diarreia ou má absorção intestinal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, gastrectomia subtotal, hemiplegia, distúrbios sanguíneos (mieloma, leucemia, anemia falciforme), erros inatos do metabolismo (osteogênese imperfeita, homocistinúria)
- <i>Álcool em excesso</i>
- <i>Fumo em excesso</i>
- <i>Deficiências nutricionais de</i> : vitamina D e C, cálcio, e proteína
- <i>Imobilização crônica</i>
- <i>Medicamentos habituais</i> : fenitoína, fenobarbital, hormônio tireóideo, corticosteróides, metotrexato, lítio, tetraciclina, antiácidos com alumínio, ciclosporina, heparina e derivados da fenotiazina

Quadro 1 - Fatores de associação à perda óssea e aumento do risco de osteoporose
 Fonte: Adaptado de WATTS, 2010

A osteoporose afeta em torno de 200 milhões de mulheres no mundo (COOPER et al, 1992). Segundo a Organização Mundial de Saúde, 75 milhões dos casos encontram-se na Europa, Estados Unidos e Japão. Sendo que, a cada 30 segundos, ocorre uma fratura por osteoporose na Europa e, nos Estados Unidos são 1,5 milhões ao ano (EFFO; NOF, 1997).

Nos EUA, na década de 1990, metade das mulheres na pós-menopausa, possuía osteopenia e 30% osteoporose (LOOKER et al, 1995). No Canadá, uma em cada quatro mulheres e um cada oito homens acima de 50 anos sofre de osteoporose (ONTARIO WOMEN'S HEALTH CONCIL, 2000). Estima-se que aproximadamente dez milhões de brasileiros sofram com osteoporose no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Para 2020, são esperados 14 milhões de pessoas com osteoporose nos Estados Unidos e ainda, 40% das mulheres e 13% dos homens brancos com 50 anos ou mais, terão, ao menos, uma fratura por fragilidade óssea (CUMMINGS; MELTON, 2002; NOF, 2002).

A principal complicação da osteoporose é a fratura, e mulheres na pós-menopausa podem sofrer microfraturas ocultas sem que seja diagnosticado (BLACK et al, 1999). A fragilidade óssea progressiva da doença é capaz de aumentar a susceptibilidade a fraturas recorrentes e à morbimortalidade, o que acarreta elevados custos para os sistemas de saúde (WHO, 1994; ARAÚJO et al, 2005; BURGE et al, 2007). Mais da metade das fraturas por osteoporose ocorrem em mulheres em pós-menopausa (JORDAN; COOPER, 2002; SIRIS et

al, 2004; SORNAY-RENDU et al, 2005; COLE, 2010). Os sítios comuns de fraturas são os quadris, coluna vertebral e antebraço, mas outras partes também podem ser atingidas como a pelve, tíbia e costelas (MELTON et al, 1999; JOHNELL; KANIS, 2006). A fratura dos quadris é a mais grave, tendo elevado o índice de mortalidade (30% em homens e 17% em mulheres) (FORSÉN et al, 1999). Uma perda de massa óssea de 10% nos quadris ou vértebras pode dobrar o risco de fratura na pós-menopausa (KLOTZBUECHER et al, 2000). As complicações secundárias envolvem: dor crônica, deformidades, incapacidade, limitações físicas com perda de função, necessidade de cuidados permanentes, perda óssea e intervenções cirúrgicas (JAGLAL, 1998; BERNICK et al, 2000; CUMMING; MELTON, 2002).

Para 2025, espera-se que o número de fraturas relacionadas à osteoporose no mundo aumente de dois para três milhões, e o custo com cuidados de saúde poderá chegar a 27 milhões de dólares e estima-se também que as fraturas de quadris causem 700.000 mortes ao ano, assim como 2,6 milhões de debilitados (GULLBERG et al, 1997; KANIS et al, 2001; BURGE et al, 2007).

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, a estimativa é de um milhão de fraturas por osteoporose ao ano. Em 2010, o Sistema Único de Saúde brasileiro gastou em torno de 81 milhões com atenção ao paciente portador de osteoporose (Ministério da Saúde, 2011).

Avaliação da densidade mineral óssea

O método atualmente mais utilizado para o diagnóstico do estado da saúde óssea é a avaliação da DMO através da densitometria óssea. Sua utilização também permite avaliar o risco de fraturas e monitorar tratamentos (KANIS, 2008; CAULEY et al, 2005). De acordo com a Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (2008), a partir da avaliação da DMO devem-se utilizar os seguintes critérios de diagnóstico da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1994): osteoporose, T-score igual ou inferior a - 2,5DP e osteopenia, T-score entre - 1,01 e - 2,49 DP. A OMS sugere, ainda que se utilize como referência a base de dados da *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III). É recomendado o uso do absorciometria por dupla emissão de raios-x (DXA) nos seguintes sítios ósseos: coluna lombar (L₁-L₄), fêmur proximal (colo femoral deve ser avaliado e as regiões de *Ward* e o

trocanter não devem ser utilizadas para fins de diagnóstico) e rádio 33% (rádio 1/3 do antebraço não dominante). O rádio só deve ser avaliado quando a coluna lombar ou o fêmur não puderem ser medidos. Sendo também recomendável a determinação periódica do erro de precisão ou coeficiente de variação (CV%) do equipamento utilizado.

Fatores associados à DMO em mulheres na pós-menopausa

Composição Corporal

O peso corporal ou massa corpórea (somatório de todos os tecidos que compõem o corpo humano) e o índice de massa corporal (massa corporal dividida pelo quadrado da altura em metros) (IMC) têm sido considerados bons indicadores para o bom estado da DMO, tanto em mulheres na pós-menopausa (EDELSTEIN; BARRETT-CONNOR, 1993) quanto na pré-menopausa (HALIOUA; ANDERSON, 1990). Dentre os tecidos corporais, apesar da massa magra contribuir para uma boa massa óssea, foi observado que o componente mais relacionado à DMO na maturidade é a gordura corpórea (HLA et al, 1996). Alguns estudos afirmam existir uma forte relação positiva entre a massa óssea e a obesidade (DENG et al, 2006; ZHAO et al, 2007). Estudos anteriores observaram que a obesidade protegeu contra a osteoporose (WARDLAW, 1996; MORTON, 2003). Demais estudos, porém, discordam quanto ao efeito protetor da obesidade (HSU et al, 2006; ZHAO et al, 2007; NUNEZ et al, 2007).

Estrogênio

O estrogênio é um hormônio considerado como grande protetor da massa óssea, e a redução de sua concentração sanguínea está associada com menor DMO já que é capaz de inibir a atividade dos osteoclastos, e conseqüentemente reduzir a reabsorção óssea, e contribuir para a formação óssea (PRIOR et al, 1997; FELSON et al, 1993; RIGGS et al, 2002). A deficiência de estrógeno tem sido considerada a principal causa de perda óssea após

a menopausa, e como um dos importantes fatores de risco para osteoporose em mulheres pós-menopausa (RICHELSON et al, 1987; SZEJNFELD, 2003). Estudos experimentais observaram aumento da massa após reposição de estrogênio (FELSON et al, 1993; PRIOR et al, 1997).

Fatores reprodutivos e outros

Idade da menarca, idade da menopausa e duração da fertilidade

Outros fatores reprodutivos têm sido investigados na literatura quanto à sua relação com a DMO na pós-menopausa. As idades da menarca (primeira menstruação) e da menopausa (última menstruação) e o período de exposição aos estrogênios têm demonstrado associação com a DMO na pós-menopausa (ITO et al, 1995; COSTA-PAIVA et al, 2003). A menarca tardia e a menopausa precoce são consideradas risco para baixa DMO e, conseqüentemente, osteoporose na pós-menopausa (TUPPURAINEN et al, 1995; OSEY-HYIAMAN et al, 1998; SZEJNFELD, 2003; COSTA-PAIVA et al, 2003; COOPER et al, 2003; HO et al, 2005; HASSA et al, 2005). Porém, outros estudos não encontraram associação entre a idade da menarca tardia e a DMO (ZHANG et al, 2003; GERDHEM; OBRANT, 2004; HAGEMANS et al, 2004; SIOKA et al, 2010). Um estudo recente observou que a maior frequência de osteoporose na pós-menopausa foi entre as mulheres com período de fertilidade curto (25 a 30 anos) comparado com aquelas com períodos acima de 30 anos. Um período maior de exposição ao estrogênio (anos de fertilidade) pode exercer efeito protetor na massa óssea em mulheres na pós-menopausa (KRITZ-SILVERSTEIN; BARRETT-CONNOR, 1993; NGUYEN et al, 1995; GRAINGE et al, 2001; ROJANO-MEJÍA et al, 2011). Já a menopausa precoce, embora não exista uma definição certa para idade correspondente, os estudos observam que mulheres que apresentam menopausa antes de 50 anos de idade têm uma menor DMO, e maior risco de osteoporose em relação às mulheres que entram na menopausa com aproximadamente 50 anos ou mais (GAMBACCIANI et al, 1993; KRITZ-SILVERSTEIN; BARRETT-CONNOR, 1993; HADJIDAKIS et al, 2003; KERAMAT et al, 2008; FRANCUCCI et al, 2008).

Cirurgias ginecológicas

Embora ainda existam controvérsias entre os estudos, para alguns, a histerectomia (retirada do útero) pode representar um fator de risco para baixa DMO (JOHANSSON, et al, 1993; WATSON et al, 1995). Já Grainge et al (2001) observaram que mulheres histerectomizadas tinham maior DMO do que as não histerectomizadas. No entanto, não verificaram diferença na DMO entre mulheres histerectomizadas com ooforectomia bilateral (retirada dos ovários), em comparação com as histerectomizadas com preservação de um ou ambos os ovários. Em concordância com o último estudo, dois prévios também observaram uma maior DMO entre mulheres pós-menopausa histerectomizadas (JOHANSSON et al, 1993; TUPPURAINEN et al, 1995). Contudo, outros dois estudos não encontraram associação da histerectomia com a DMO tardia (CARRANZA-LIRA et al, 1997; LARCOS, 1998).

Terapia de Reposição Hormonal (TRH) e uso de contraceptivos orais

O uso da TRH e seu efeito positivo sobre a massa óssea também têm sido estudado em mulheres na pós-menopausa (TUPPURAINEN et al, 1995) , pois é um tipo de tratamento proposto para aliviar os sintomas da menopausa (EASTELL, 1998). Grainge et al (2001) discutem ser a TRH um fator de confusão por ter efeito protetor sobre a massa óssea, e segundo observaram mulheres em uso tiveram maiores valores de DMO . Outros estudos o consideraram fator de exclusão para investigar o efeito da história reprodutiva na massa óssea em pós-menopausadas (HASSA et al, 2005; LENORA et al, 2009; HOSSEINPAHAN et al, 2010).

Estudos também têm mostrado alteração na DMO em resposta ao uso de contraceptivos orais. Os achados permanecem inconclusivos. Alguns autores relatam que o efeito do uso de anticoncepcionais (método contraceptivo) antes da menopausa é benéfico à massa óssea na pós-menopausa (HRESHCHYSHYN et al ,1988; KLEEREKOPER et al, 1991; HU et al, 1994; PRIOR et al, 2001) e outros não encontraram associação (BERNING et

al, 1993; GRAINGE et al, 2001; HASSA et al, 2005). Grainge et al (2001), porém, em outra análise comparou a massa óssea entre as mulheres de acordo com a idade de início de uso de anticoncepcional e observou DMO significativamente maior quando o início de uso se dava em idades precoces (15 a 22 anos).

Excesso de álcool e tabagismo

O consumo de álcool em excesso se associa com menor DMO e aceleração da perda óssea em comparação em relação às mulheres que não possuem o hábito (CUMMININGS et al, 1985; BERG et al, 2005; KHOO et al, 2011). Foi observado maior risco de fraturas osteoporóticas em relação ao consumo de álcool (HERNANDEZ-AVILA et al, 1991; BERG et al, 2005).

O fumo também tem sido considerado como fator de risco para baixa DMO e, conseqüentemente, a maior ocorrência de fraturas (JENSEN et al, 1985). Foi observado que mulheres fumantes têm níveis de estrogênio circulante menores (MACMAHOM et al, 1982). Porém, outros estudos referem que ingestões modestas não demonstram associação negativa (LAW; HACKSHAW, 1997; KHOO et al, 2011). Hu et al (1994) não encontraram associação entre excesso de álcool e tabagismo com a DMO em mulheres na pós-menopausa.

Hábito alimentar

A ingestão habitual de cálcio é um fator que tem demonstrado relação com a DMO na pós-menopausa (KHOO et al, 2011). Estudos observaram que sua baixa ingestão de cálcio associou-se ao maior risco de fratura (LAU et al, 1992 e 2001). Também se suspeita da associação direta entre a ingestão de proteína e a DMO (KHOO et al, 2011). Anesto et al (2005) observaram que as baixas ingestões de cálcio e de proteína se associaram à má qualidade óssea analisando mulheres na pós-menopausa. Outros autores sugerem que o hábito alimentar como todo deve ser considerado, assim como o status de vitamina D, outros componentes alimentares (magnésio, potássio, cobre, zinco, vitaminas C, K, B12) menos

estudados também são importantes fatores associados a saúde óssea e ao risco de osteoporose (CAGIGAS, 2003; ANESTO et al, 2005).

Atividade Física

A prática de atividade física tem sido relacionada a um bom estado de saúde óssea na pós-menopausa e como importante determinante na ocorrência de osteoporose e fratura (LAU et al, 2001). Mas os achados permanecem controversos, pois outros estudos não encontraram efeito protetor da prática regular de exercícios físicos sobre a saúde óssea (LACEY et al, 1991; BIDOLI et al, 1998).

Gestação e período de amamentação

A gestação e lactação são momentos fisiológicos específicos em que a mulher sofre grandes alterações no metabolismo de cálcio. Nestas fases, há um maior fluxo de cálcio dentro e fora dos ossos, cujo objetivo é proporcionar a formação e crescimento do esqueleto fetal e para produção de leite (KOVASC; KRONENBERG, 1997; PRENTICE, 2000). Cada fase possui ajustes diferenciados ou predominantes para atender as demandas aumentadas de cálcio (KOVASC, 2001). As adaptações fisiológicas inerentes a estes períodos envolvem: alterações da absorção intestinal de cálcio, conservação renal de cálcio, hormônios calciotrópicos, *turnover* ósseo e perda óssea temporária. (CROSS et al, 1995; KOVACS et al, 1997; RITCHIE et al, 1998; PRENTICE, 2000; NAYLOR et al, 2000; VARGAS-ZAPATA et al, 2004).

Na gestação, um total de 25g a 30g de cálcio é transferido ao esqueleto do feto, principalmente por meio do aumento da absorção intestinal de cálcio pela mãe. As adaptações fisiológicas que ocorrem neste período envolvem aumento da absorção intestinal de cálcio, menor excreção urinária e aumento na reabsorção de cálcio do esqueleto materno. O mecanismo predominante nesta fase é o aumento da absorção de cálcio em nível intestinal, por meio de uma maior concentração sérica da 1,25 hidroxivitamina D (KOVACS; KRONENBERG, 1997). Não foi observado uma alteração dos níveis séricos de cálcio da

mulher gestante (RASMUSSEN et al, 1990; SEKI et al, 1991; DAHLMAN et al, 1994), e os níveis de PTH se mantêm dentro da normalidade com pequenas oscilações ao longo de toda gestação (FROLICH et al, 1991; SEELY et al, 1997; CROSS et al, 1995). É possível que um outro hormônio atuante na gestação cause o aumento nos níveis de vitamina D ativa e impeça aumento do PTH, que é denominado como proteína relacionada ao PTH (PTHrP) (BUDAYR et al, 1989; RAKOPOULOS et al, 1992) .

Na lactação, para suprir a produção de leite, a perda pode ser maior que 38g totais de cálcio em seis meses de amamentação, e o mecanismo fisiológico dominante é a desmineralização óssea materna, não havendo alteração de absorção de cálcio em nível intestinal (CUMMINING; KLINEBERG, 1993; CROSS et al, 1995; AFFINITO et al, 1996; SOWERS et al, 1996; KREBS et al, 1997; KOVACS; KRONENBERG, 1997; PRENTICE et al, 1998; KALKWARF et al, 1999; RITCHIE et al, 1998; KALKWARF, 2004). Durante esta fase, a prolactina (PRL) inibe o estrogênio e estimula o PTHrP. A redução dos níveis de estrogênio ocasiona maior perda óssea, aumenta os níveis de cálcio sérico que inibe o PTH e inibe maior perda urinária de cálcio, disponibilizando o cálcio para produção de leite (KOVASC; KRONENBERG 1997; KALKWARF, 1999). A perda gestacional só é comparável à da lactação no terceiro trimestre gestacional, quando a perda diária de cálcio é mais intensa por ser o momento de rápido desenvolvimento fetal (KOVASC, 2001).

Há pouca informação quanto às alterações na massa óssea materna durante a gestação, por conta da limitação quanto às técnicas que podem ser utilizadas. Estudos conduzidos até o momento observaram tanto que pode ocorrer a perda óssea (NAYLOR et al, 2000; SOWERS et al, 2000; BLACK et al, 2000) quanto a ausência de modificação durante a gestação (CROSS et al, 1995; RITCHIE et al, 1998; KOVACS et al, 1997; HOLMBERG-MARTTILA et al, 1999; VARGAS-ZAPATA et al, 2004). É mais frequente a observação das alterações na massa óssea após o parto. A perda óssea materna na lactação é intensa e a regulação hormonal característica que ocasiona isso ainda não está totalmente esclarecida, e suspeita-se de uma atuação integrada de diferentes agentes hormonais (KALKWARF, 1999). Durante a lactação ocorre supressão da função ovariana que leva à queda dos níveis de estrogênio e, assim há maior mobilização do cálcio ósseo materno para produção de leite (ALOIA et al, 1985; CUMMINING; KLINEBERG, 1993; KOVACS, 2001). Suspeita-se que o PTHrP atue na redução da excreção urinária de cálcio durante o período de amamentação (KENT et al, 1991; CROSS et al, 1995; FNB, 1997; KOVACS & KRONENBERG, 1997; RITICHIE et al, 1998; PRENTICE, 2003; KALKWARF, 2004). Alguns estudos já haviam observado níveis elevados do PTHrP em mulheres lactantes. A hipótese é a de que ele exerça função na alteração do

metabolismo de cálcio durante a lactação quando está em níveis aumentados (GRILL et al, 1992; DOBNIG et al, 1995; SOWERS et al, 1996; KALKWARF, 1999). Diferente da lactação, o período gestacional tem dois fatores positivos à massa óssea materna, que são o aumento nos níveis de estrogênio e o ganho de peso corporal (ILICH; KERSTETTER, 2000).

Os estudos durante a fase de amamentação observam que a redução da massa óssea materna independe da ingestão habitual adequada ou não (SOWERS et al, 1993; AFFINITO et al, 1996; RITCHIE et al, 1998; KREBS et al, 1997; KALKWARF et al, 1997; LASKEY et al, 1998). Estudos experimentais observaram que a fortificação alimentar com cálcio ou a suplementação não puderam interferir na perda óssea da mãe durante a lactação (PRENTICE et al, 1995; KALKWARF et al, 1997; KOLTHOFF et al, 1998; POLATTI et al, 1999). Portanto, não existem recomendações para aumento da ingestão de cálcio durante estas fases, sendo a mesma recomendação para mulheres não gestantes e não lactantes (KING et al, 1992; CROSS et al, 1995). Jarjou et al (2010), por exemplo, ao suplementarem cálcio para mulheres da Gambia (África) que possuem baixa ingestão (aproximadamente 350mg Cálcio/dia), observaram a interrupção do mecanismo adaptativo destas mulheres, e elas responderam à intervenção de forma não esperada, com redução significativa do conteúdo mineral ósseo.

Diversos estudos observaram recuperação da massa óssea da mulher aos níveis pré-gestacionais após o desmame ou ao fim da lactação, e o tempo necessário para isto está relacionado à duração da amamentação e da amenorréia pós-parto (SOWERS et al, 1993; PRENTICE et al, 1995; KALKWARF et al, 1997; KREBS et al, 1997; PRENTICE et al, 1998; LASKEY et al, 1998; LASKEY; PRENTICE, 1999). O tempo necessário observado para retorno da massa óssea aos níveis pré-gestacionais foi em torno de 12-18 meses pós-parto (PRENTICE et al, 1995; RITCHIE et al, 1998; KREBS et al, 1997). Ritchie et al (1998), por exemplo, além de concordarem com os achados anteriores também observaram aumento nas concentrações séricas do estrogênio na fase de desmame. A regularização dos níveis de estrogênio e retorno da menstruação previne contra uma maior perda óssea materna, porém se a amenorreia se prolongar, as perdas de massa óssea durante a lactação aumentam (KALKWARF, 1995 e 1997; SOWERS et al, 1996; KOLTHOFF et al, 1998). A duração da amenorreia está relacionada com a intensidade da amamentação (amamentação exclusiva, maior frequência de mamadas e maior perda de leite, entre outros). Logo, a perda óssea também sofre influência do tipo de amamentação (KOVACS, 2001). Chowdhury et al (2002) observaram uma correlação negativa significativa entre a DMO e a duração total da amenorreia lactacional.

Informações completas do período gestacional e de amamentação são importantes para o melhor entendimento da relação destas fases com a DMO tardia. Existem situações em que a recuperação da massa óssea materna pode ser prejudicada e não ocorrer de forma eficiente (gestantes adolescentes, mulheres com deficiência de vitamina D ou múltiplas gestações, mulheres com espaçamento curto entre gestações seguidas e gestantes com idade avançada) (WARD, 2005). Contudo, os resultados na literatura sobre essas situações são escassos.

O número de gestações também é um dos fatores investigados quanto à influência na DMO pós-menopausa. Diversos estudos relataram que mulheres com mais filhos tem maior DMO do que nulíparas (não tiveram filhos) (SOWERS et al, 1992; MURPHY et al, 1994; TUPPURAINEN et al, 1995; MARICONDA et al, 1997; FORSMO et al, 2001; GRAINGE et al, 2001; CURE-CURE et al, 2002; PATON et al, 2003). Alguns estudos não observam relação entre a exposição e o estado de saúde óssea (HAMED et al, 1992; PARAZZINI et al, 1996; HASSA et al, 2005; SIOKA et al, 2010; KARLSSON et al, 2005; SIOKA et al, 2007). Ozdemir et al (2005), estudo seccional, observaram redução da DMO em mulheres na pós-menopausa com mais de cinco gestações. Lenora et al (2009), também seccional, investigaram o efeito no número de filhos comparando histórico de mulheres na pós-menopausa; segundo eles, não houve diferença significativa na DMO de mulheres com mais de cinco filhos em relação a outras com um a dois, ou três a quatro filhos. Outros estudos observaram que o número de filhos pode se relacionar a menor DMO na pós-menopausa e aumentar o risco de osteoporose (GUR et al, 2003; ALLALI et al, 2007; DEMIR et al, 2008). Mas ainda há controvérsias, pois estudos também relataram que mulheres com muitos filhos têm menor risco de fratura na pós-menopausa em comparação às mulheres que nunca tiveram filhos (MICHAELSSON et al, 2001; CURE –CURE et al, 2002; HILLIER et al, 2003; HUO et al, 2003).

Outro fator importante é o intervalo entre as gestações, pois, se for curto, pode prejudicar a recuperação da massa óssea materna e resultar em redução da DMO na pós-menopausa (KENT et al, 1990; PRENTICE et al, 1998; HOSSEINPANAH et al, 2010). Esta situação pode ainda ser mais grave se há má nutrição e inadequada ingestão de vitamina D e cálcio pela mãe (WARD et al, 2005).

A idade cronológica da gestante também é importante. A gestação nos extremos de idade reprodutiva (adolescente e mulheres de meia-idade) pode representar risco, pois estão num momento de alteração da massa óssea, e a ocorrência de uma gestação pode prejudicar o processo adaptativo normal as maiores demandas de cálcio para formação do feto e lactação. Uma gestação em idade precoce pode gerar baixa DMO e perda óssea ainda na perimenopausa

(SOWERS, 2001), além do prejuízo na aquisição insuficiente do PMO (BEZERRA et al, 2004). Chantry et al (2004), ao compararem adolescentes que amamentavam com outras que não amamentavam, observaram que as primeiras tiveram um efeito protetor sobre a massa óssea. Schnatz et al (2010) em estudo recente observaram menor prevalência de osteoporose pós-menopausa entre mulheres que tiveram sua primeira gestação com idade maior ou igual a 27 anos, quando já haviam atingido o PMO, em relação as que tiveram filho antes desta idade. Não foram encontrados estudos com gestantes em idade avançada, mas na literatura é ressaltada esta deficiência quanto a este grupo de risco (AFFINITO et al, 1996; KALKWARF, 1999; WARD et al, 2005; BEZERRA; DONAGELO, 2007).

Os estudos são controversos quanto aos efeitos tardios do período da lactação na massa óssea de mulheres na pós-menopausa, alguns relatam redução outros maior risco para osteoporose e osteopenia (LISSNER et al, 1991; KRITZ-SILVERSTEIN et al, 1992; CHOWDHURY et al, 2002) outros não relatam efeito algum (JONES; SCOTT, 1999; CARRANZA-LIRA; MERA, 2002; HADJI et al, 2002) e demais referem benefício como proteção à maior perda óssea e menor risco de osteoporose e osteopenia (HANSEN et al, 1991; SOWERS et al, 1995; DURSUN et al, 2006). Em estudos mais recentes, as divergências permanecem. Dursun et al (2006) estudaram 1.486 mulheres em pós-menopausa e observaram que os maiores períodos de lactação associaram-se com a redução da DMO e maior prevalência de osteoporose mesmo após controle do efeito da idade, peso e anos desde a menopausa. Um estudo mais recente Schnatz et al (2010) avaliaram os fatores de risco associados à osteoporose na pós-menopausa em 619 mulheres americanas com mais de 49 anos e observaram que a amamentação foi um fator protetor no desenvolvimento de osteoporose, por existir uma menor prevalência da doença entre as mulheres que amamentaram, sem considerar o efeito de outras variáveis de risco. Outro ainda mais recente avaliou 567 mulheres mexicanas e concluiu que a duração da amamentação é um importante fator de risco para a osteoporose/osteopenia após controlar o efeito da DMO (ROJANO-MEJÍA et al, 2011). Neste mesmo ano, outra pesquisa com 586 mulheres turcas na pós-menopausa, com idade média de 60,8 anos, relatou que a maior duração do período de lactação não se relacionou com a DMO, ou seja, neste caso a amamentação não foi um fator de risco para redução da massa óssea comparado a outros fatores de risco (IMC, idade, duração da menopausa, atividade física, fumo, número de partos e idade da menarca) (YAZICI et al, 2011).

1 JUSTIFICATIVA

Tem sido cada vez mais usual a preocupação com a investigação de fatores relacionados ao estado de saúde óssea na pós-menopausa. A perda da DMO é progressiva e característica desta fase da vida predispõe este grupo de mulheres a uma condição de risco para ocorrência de osteoporose e consequentes fraturas. Acredita-se que momentos de intenso dinamismo ósseo no histórico de vida são cruciais para determinar a condição de saúde óssea tardia.

A amamentação é uma fase de grande interesse de estudo por conta da desmineralização óssea que a mulher sofre. Apesar das evidências de recuperação da massa óssea após o desmame, há estudos que relatam efeitos tardios positivos e negativos sobre esse desfecho. E outra parcela de estudos não observa relação entre esses dois extremos da vida da mulher. Logo, é necessário entender as divergências entre os estudos para esclarecer se há efeito ou não da prática da amamentação na DMO de mulheres pós-menopausadas.

Diante disso, percebe-se a necessidade de uma revisão sistemática dos estudos publicados. O presente trabalho se propôs a realizar a primeira revisão sistemática acerca do assunto, considerando que não foi encontrada outra revisão que trate do grupo alvo citado. Desta forma, com uma avaliação crítica dos trabalhos publicados objetivou-se avaliar o efeito tardio da amamentação na massa óssea em pós-menopausadas por meio de trabalhos publicados, e assim obter uma síntese das evidências da literatura sobre a relação investigada.

2 OBJETIVO

Avaliar a relação da prática da amamentação na densidade mineral óssea de mulheres na pós-menopausa.

3 METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão sistemática, como já citado. Diferente de uma revisão narrativa, a revisão sistemática é um desenho epidemiológico que busca responder a uma pergunta formulada, por meio da própria literatura, seguindo uma metodologia sistemática clara para identificar, selecionar e, por fim, incluir os estudos que fornecerão a resposta à questão em pesquisa. O intuito deste método é apresentar um resumo das evidências de estudos científicos que tratam de um determinado desfecho e, desta forma, realizar uma análise crítica e qualitativa. Trata-se de uma ferramenta útil para dar suporte a futuras pesquisas (LIBERATI et al, 2009).

3.1 Tipo de estudo incluídos

Foram incluídos estudos epidemiológicos observacionais que investigaram a relação da história da amamentação com a densidade mineral óssea de mulheres na pós-menopausa.

3.2 Participantes

Foram selecionados estudos feitos com mulheres na pós-menopausa e avaliaram a relação entre a história pregressa de prática da amamentação com a densidade mineral óssea. Foram incluídos, também, estudos que investigaram esta relação em mulheres antes da menopausa e para fins de extração foram utilizados somente os dados das pós-menopausadas.

3.3 Exposição

Foram incluídos estudos com mulheres na pós-menopausa que tinham dados do histórico da amamentação coletado.

3.3 Desfecho

Foram incluídos estudos que avaliaram a densidade mineral óssea de mulheres pós-menopausadas.

3.5 Grupo de comparação

Em estudos incluídos que tinha este grupo, a comparação foi feita com mulheres que estão na pós-menopausadas que relataram nunca ter amamentado.

3.6 Critérios de exclusão

Foram excluídos:

- Estudos sem dados de história de amamentação.
- Estudos que não avaliaram densidade mineral óssea como desfecho.
- Estudos que não utilizaram técnicas de densitometria para mensuração da massa óssea (Absorciometria por um único fóton (SPA), absorciometria por dois fótons (DPA), absorciometria por dois fótons (DXA) ou tomografia computadorizada (TC)).
- Estudos que não apresentaram os dados em separado para mulheres em pós-menopausa, quando havia outro grupo de mulheres em momento reprodutivo diferente.
- Estudos sobre fratura óssea.
- Estudos com ex-atletas.

3.7 Estratégia de busca

Foi feita restrição para língua de publicação dos estudos (inglês, português ou espanhol) e não quanto à data de publicação ou tipo de estudo, com intuito de garantir uma busca mais ampla. Foi efetuada busca de artigos publicados *on line* em bases eletrônicas ou disponíveis por meio de consulta a bibliotecas. As bases de dados consultadas foram: *Lilacs*, *Medline* via *Pubmed* e *Scopus*. A busca ainda foi complementada por checagem manual das referências dos artigos encontrados.

A busca nas bases de dados foi feita com aplicação de uma estratégia predefinida (APÊNDICE A) com descritores combinados pelos conectores: OR e AND. Para isto, foi estruturada uma estratégia única de busca na base *PUBMED* via *MesH- Medical subject heading* (termos médicos indexados no *Medline*). Nas demais bases de dados, a estratégia foi adaptada para uso.

Os descritores foram: *Breastfeeding*, *Bone*, *Post-menopause*.

3.8 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores, de forma independente, com avaliação do título, resumo e palavras-chave, conforme estratégia de busca.

Os artigos foram excluídos sempre que os dois revisores concordavam que o título e o resumo não se adequavam aos critérios de inclusão. Quando houve dúvida acerca da inclusão de um estudo, o artigo completo foi lido em separado pelos dois revisores e, após nova reunião, foi discutido se atendia de fato ou não aos critérios de inclusão.

Foi utilizado como base, o fluxograma de seleção de estudos proposto pelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, 2009) para representação dos resultados.

3.9 Extração dos dados

A extração dos dados de cada estudo incluído foi realizada pelos dois revisores, de forma independente, em formulário padronizado (APÊNDICE B). Os dados extraídos dos estudos foram: primeiro autor, ano do estudo, local do estudo, etnia, tamanho da amostra e idade das mulheres, forma que mensurou lactação e tempo médio observado na amostra (meses, semanas, anos...), método e sítio ósseo mensurado, fatores de risco considerados, variáveis confundidoras consideradas e resultados. As diferenças entre os revisores com relação às informações extraídas foram resolvidas por meio de discussão e releitura do artigo.

3.10 Avaliação da qualidade

Foi realizada avaliação da qualidade do relato de cada artigo incluído. Para isto os revisores desenvolveram um checklist para estudos observacionais com base nas recomendações do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE). Não foram utilizados todos os itens propostos no STROBE, o checklist apresentado foi adaptado especificamente para o presente estudo (APÊNDICE C).

3.11 Síntese dos dados

Os resultados foram sintetizados com a utilização do formulário de extração constante no Apêndice B.

4 RESULTADOS

Foram identificados através das bases de dados um total de 181 artigos como resultado da aplicação da estratégia de busca. Depois da retirada dos estudos repetidos, permaneceram 135 artigos. Destes, 105 foram descartados após leitura dos resumos, pois não atenderam aos critérios de elegibilidade estabelecido. Adicionalmente, foram desconsiderados três estudos por indisponibilidade do texto completo para leitura. Ao todo, foram lidos, na íntegra, 27 estudos e após esta etapa, oito artigos foram excluídos porque não atendiam aos critérios de inclusão (Apêndice D). Em seguida, avaliou-se as referências bibliográficas dos 19 artigos incluídos na revisão. Foram identificados cinco artigos que atendiam aos critérios de inclusão, totalizando 24 artigos. Na figura 1, é apresentado o diagrama de fluxo com detalhamento desta seleção.

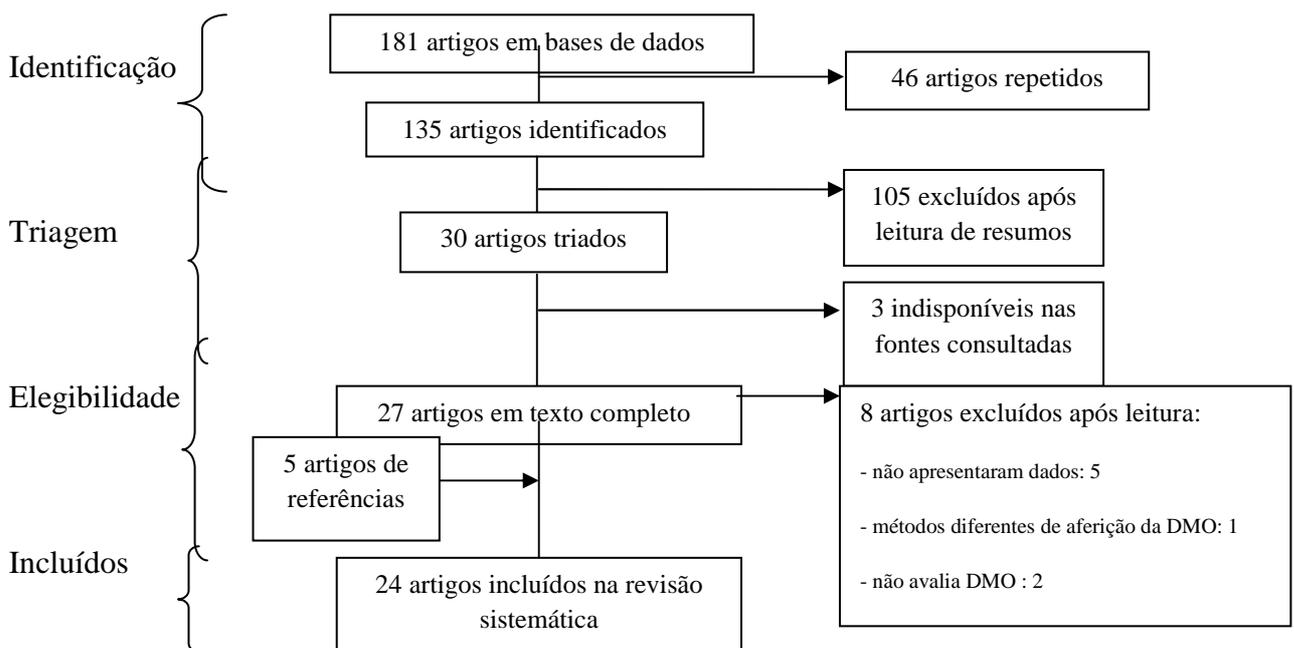


Figura 1. Diagrama de fluxo do processo de seleção dos artigos

5.1 Características dos estudos incluídos

As características dos estudos estão sintetizadas na Quadro 2. Os 24 trabalhos incluídos são estudos seccionais publicados em inglês, da década de 80 ao ano de 2011. Os estudos foram elaborados em diversos países (Estados Unidos – 7, Japão – 1, Caribe – 1, Ásia

– 2, Turquia – 4, China – 1, Europa – 5, Caribe – 1, México – 1, Irã – 1). A população total estudada, somando todas as amostras dos estudos é de aproximadamente 28.000 mulheres na pós-menopausa. A amostra do estudo de Schnantz et al (2010) só foi considerada uma vez, pois o autor possui dois artigos do mesmo ano incluídos. A maior parte dos estudos foi realizada com mulheres brancas. Quatro estudos tinham parte de sua amostra composta por mulheres que não estavam na pós-menopausa (LISSNER et al 1991; KOJIMA et al, 2002; DURSUN et al, 2006); logo, a faixa etária indicada na tabela de extração, para estes casos, não se refere apenas às pós-menopausadas. A idade das voluntárias dos estudos, desconsiderando os que não tinham somente mulheres em pós-menopausa, foi de no mínimo 40 anos. Não foi possível identificar a idade da população estudada de um artigo. Todos os artigos encontrados são do tipo seccional.

O tempo médio de amamentação relatado pelos estudos foi de no mínimo $8,49 \pm 9,56$ meses e no máximo $118 \pm 93,0$ meses. Porém, nem todos os estudos avaliaram a duração da amamentação. Alguns estabeleceram um ponto de corte para medidas de comparação entre diferentes durações da prática de amamentação. Apenas dois estudos questionaram especificamente sobre amamentação exclusiva. Um estudo considerou a duração da amamentação por cada filho, além do total.

Quanto às técnicas de mensuração da DMO, a maior parte dos estudos utilizou o DXA, especialmente a partir do ano 2000. Alguns estudos das décadas de oitenta e noventa ainda utilizaram métodos menos precisos em relação ao DXA (SPA e DPA). Apenas um estudo utilizou a tomografia computadorizada. E houve um estudo que não identificou o método utilizado. Nove relataram ter determinado coeficiente de variação (CV) que significa uma forma de controle para o equipamento de densitometria utilizado.

Em geral, quanto aos sítios de mensuração, os estudos que utilizaram técnicas menos precisas (SPA) avaliaram a DMO em áreas ósseas correspondentes as extremidades do corpo (rádio, ulna ou pulso). Já quando era utilizado o DXA, TC e ainda com o DPA, as áreas ósseas avaliadas eram maiores (Coluna lombar, Fêmur, Quadril ou corpo inteiro).

Todos os estudos coletaram informações sobre outras variáveis que interferem na DMO, mas nem sempre ajustavam o efeito destas. O controle comum foi para o efeito da idade, peso e IMC. Apenas cinco estudos fizeram consideração aos dados antropométricos (peso, altura, IMC). Mais da metade (54%) considerou fatores como ingestão alimentar, excesso de álcool, tabagismo e o uso de medicações. Outra minoria (12%) considerou procedimentos cirúrgicos (gástricos e ginecológicos). Sete estudos avaliaram a prática de atividade física.

Os estudos divergiram na avaliação da relação do histórico de amamentação com a DMO na pós-menopausa. A maioria dos estudos (71%) observou algum tipo de associação estatisticamente significativa (n = 17 estudos). Quando os estudos compararam mulheres que não amamentaram com as que já amamentaram, observaram: DMO foi significativamente maior entre mulheres que amamentaram (n = 1 estudo), outro encontrou uma menor DMO relacionada a amamentação (n = 1 estudo), ainda outras duas pesquisas do mesmo autor observaram menor prevalência de osteoporose/osteopenia entre mulheres que amamentaram (n = 2 estudos). Quando avaliado a relação entre duração da amamentação e a DMO: a duração da amamentação se associou negativamente (n = 7 estudos) de forma mais frequente do que positivamente (n = 4 estudos) com a DMO, sendo achados estatisticamente significativos para as duas situações. Foi também observado por outro autor, em seu estudo com mulheres osteoporóticas, que a DMO foi significativamente menor quanto maior era o tempo de amamentação e também em relação às mulheres que nunca amamentaram e tinham osteoporose (GUR et al, 2003). Rojano-Méjia et al (2011) observaram maior chance de osteoporose e osteopenia quando o tempo de amamentação foi maior do que 36 meses. A maior parte dos estudos (70%) explicitou suas limitações. Entre elas, o fato de ser um estudo em que se coletam relatos que dependem da memória do participante foi o mais citado no geral.

Referência (Local do estudo) Etnia/Raça Desenho do estudo	N	Idade (anos) faixa etária e/ou média (dp)	História de lactação (Tempo médio)	Método (sítio de mensuração) Avaliação de precisão	Fatores de risco	Variáveis confundidoras	Resultado/Conclusão	Limitação
ALOIA et al, 1983 (EUA) americanas/brancas seccional	80	45-55 52,2±40,0	Sim/Não (NA)	SPA (CMO no rádio distal)	adme e n° de crianças	NA	Ter amamentado associou-se significativamente com maiores valores de CMO.	Amostra pequena e homogênea em relação a atividade física (sedentários). Avaliação deficiente em relação a fatores hormonais
HRESHCHYSHYN et al, 1988 (EUA) americanas/NA seccional	588	95-65*	N° de crianças amamentadas por pelo menos duas semanas (NA)	DPA (CL (L2-L4) e CF (entre cabeça e TR) CV	n° ptos e cpvo	Id, área de superfície (fêmur)	Mulheres que tiveram filho e amamentaram apresentaram DMO na CL, significativamente menor em relação àquelas que tiveram filhos mas não amamentaram,	NA
LISSNER et al, 1991 (Europa) suecas/NA seccional	63	59,0 ±0,97*	Total em meses 8,49±9,56	DPA (CMO - CL (L ₃))	peso, n° ptos, mdme, avaliação dietética, ativi. fís, consumo de álcool e café, fumo, trh, idpg	Peso e mdme	Observou que o CMO reduziu com o aumento do tempo de lactação	Retrospectivo
KRITZ- SILVERSTEIN et al, 1992 (EUA) americanas/NA seccional	741	60-89 75,4	Total em meses (NA)	DXA (CL (L ₁ - L ₄) e quadril (TR, inter TR e cervical)) SPA (Rádio e pulso ultradistal - braço não dominante)	id, peso, altura, IMC, n° g, n°fnav, idme, adme, fumo, uso de estrogênio, suco de diuréticos e cir. gn	id, obesidade pelo IMC, uso de estrogênio, fumo, uso de diurético e adme	Não foi observado diferença significativa na DMO entre mulheres que amamentaram por períodos diversos e mulheres que nunca amamentaram.	NA
BAUER et al, 1993 (EUA) americanas/brancas seccional	9704	≥ 65 71,6±5,3	Sim/Não (NA)	NA (g/cm ²) (rádio e calcâneo)	peso, altura, circunferências(quadril, cintura, abdomen), idme, n°g, fumo, álcool, cafeína, hábito alimentar atual, medicações (suplementação de cálcio, uso de hormônios, diuréticos, corticóides, suplementos tireoidianos, antiácidos, vit. D, sedativos e antiépiléticos), cir. gn, osteoporose, escolaridade, fratura de coluna, diabetes, artrite, cirurgia gástrica, hiperparatireoidismo, histórico de trauma e ativ. fis	id	Não foi observado diferença significativa na DMO entre mulheres que amamentaram e mulheres que nunca amamentaram.	Mulheres saudáveis; viés de memória; CL e quadril são mCLhores preditores de fratura

Quadro 2 - Características dos estudos incluídos

Referência (Local do estudo) Etnia/Raça Desenho do estudo	N	Idade (anos) faixa etária e/ou média (dp)	História de lactação (Tempo médio)	Método (sítio de mensuração) Avaliação de precisão	Fatores de risco	Variáveis confundidoras	Resultados/Conclusão	Limitação
BERNING et al, 1993 (Europa) holandesas/NA seccional	94	45-60 mediana = 52,9	Total (semanas) mediana 12 (amplitude 2-120)	TC (CL (L ₁ -L ₃), osso trabecular e cortical) CV	id, altura, peso, IMC, id, mdme, n° ptos, cpv, fumo, álcool, medicações e parâmetros bioquímicos.	cpv, n° ptos e duração da lactação	Foi observado associação significativa entre a DMO do osso trabecular e o tempo de lactação. E mulheres com tempo de amamentação >24 meses tiveram maior DMO trabecular em relação as que amamentaram ≤ 24meses	NA
HU et al, 1994 (China) chinesas/NA seccional	472	35-75* 59,7±7,8	Total/por criança (meses) Total = 129,2±72,1 Por criança = 19,8±11,4	SPA (Rádio - braço não- dominante) CV	id, peso, altura, idm, idme, cpvo, adme, n° ptos, n°f, ativ. fis, medicamentos, tabagismo, álcool, avaliação dietática e ht fr	id e peso	O tempo de amamentação por criança apresentou uma correlação positiva significativa com a DMO no rádio distal	NA
ORWOLL et al, 1996 (EUA) americanas/brancas seccional	7963	≥ 65 73,8±5,3	Sim/Não (NA)	DXA (CL (L1- L4), QT, CF, TR, RW, região intertrocantérica) CV	Id, peso, altura, idme, idm, idpg, medicações, fumo, álcool, cafeína, ingestão de cálcio, ativ fís, ht fr, diabetes, cirurgia gástrica, osteoartrite, uso de estrogênio, cpvo, suplemento de vit. D.	Id e peso	Não foi observado diferença na DMO entre mulheres que amamentaram e que não amamentaram.	Coleta de dados que são dependentes da memória
SINIGAGLIA et al, 1996 (Europa) italianas/NA seccional	540	57,3±4,9	Total de amamentação exclusiva em meses NA	DXA (CL (L ₂ -L ₄)) CV	id, peso, altura, IMC, n° f, idm, idme, ativ. fís e ingestão de cálcio.	IMC e n° f	Não houve diferença significativa na DMO entre mulheres com diferentes tempos de amamentação nem em relação as que nunca amamentaram	Coleta de dados que são dependentes da memória
GRAINGE et al, 2001 (Europa) inglesas/NA seccional	580	45-61	Total em semanas mediana 16 (amplitude interquartil 4-44)	DXA (CL, TR (osso trabecular), CF, radio/ulna (osso cortical), corpo inteiro)	n°g, n. nav, idm, idpg, período de fertilidade, idme e adme, cpvo, tabagismo, ht fr, cir. gn e trh	id, peso, altura, ht fr, tabagismo, cpvo, duração do período fértil, cir. gn, n°g e trh	Nã6 houve diferença significativa na DMO de nenhum sítio ósseo avaliado entre mulheres com diferentes tempos exposições a p´rica da amamentação.	Retrospectivo
KOJIMA et al, 2002 (Japão) japonesas/ asiáticas seccional	713	40-69*	Total em meses (55-59 anos: 78,1 ± 50,2 60-64 anos: 116,0± 69,0 65-69 anos: 118,0± 93,0)	DXA (CL (L ₂ - L ₄)) CV	Id, peso, altura, n° ptos, Idme, adme.	Id, altura, peso, n°ptos e adme	Sem correlação significativa após ajuste para confundidores . Exceto quanto a faixa etária de 60-64 anos em que houve correlação inversa significativa	Seccional

Quadro 2 - Características dos estudos incluídos (continuação)

Referência (Local do estudo) Etnia/Raça Desenho do estudo	N	Idade (anos) faixa etária e/ou média (dp)	História de lactação (Tempo médio)	Método (sítio de mensuração) Avaliação de precisão	Fatores de risco	Variáveis confundid oras	Resultados/Conclusão	Limitação
GUR et al, 2003 (Turquia) turcas/NA seccional	509	40-80 61,5±7,5	Total em meses 103,3±58,1	DXA (CL e quadril (colo, TR, RW) CV	id, peso, altura, IMC, n° g, n°ab, n° fnav , ciclo menstrual (irregular ou não), menopausa (natural ou não), idm, idme e adme, fumo, álcool, caféina, escolaridade, ativ fís (infância, adolescência e vida adulta), ingestão de cálcio, uso de estrogênio.	NA	Sugere que quanto maior o tempo de exposição a amamentação, menor é, significativamente, a DMO. E mulheres que não amamentaram tinham maior DMO em relação as que amamentaram.	NA
HASSA et al, 2005 (Turquia) turcas seccional	267	NA	Sim/Não (NA)	DXA (CL (L ₁ - L ₄), fêmur esquerdo (colo, intertrocantérica, RW)	idm, IMC, n° ptos, idme, adme, ingestão de cálcio, ativ. fís, cpvo e fumo.	NA	Não houve associação significativa entre a DMO e ter amamentado.	Não considerou: ativ. fís, ingestão de cálcio e cpvo
OZDEMIR et al, 2005 (Turquia) turcas/NA seccional	303	43-80 59,5±8,2	Total em meses 13,75±8,99	DXA (CL (L ₂ -L ₄), CF, TR, RW)	id, IMC, idm, idme, adme, idpg, n°g e número de abortos.	NA	Observou correlação inversa significativa entre o tempo de lactação e a DMO do TR, CF e RW	NA
DURSUN et al, 2006 (Turquia) turcas/NA seccional	1486	> 40	Total em meses (30,8±32,8)	DXA (CL, CF)	id, peso, altura, IMC, idme, adme, n°fnav, ativ. fís, fumo, cafeína.	NA	O maior o tempo de amamentação se associou significativamente a menor DMO.	Não considerou: amamentação exclusiva e ingestão de cálcio e estatus vitamina D. Praticamente toda amostra era sedentária
HILL et al, 2008 (Caribe) caribenhas/ negras seccional	340	≥ 50 63,9±8,0	Sim/Não (NA)	DXA (quadril esquerdo, subregião do CF)	Id, peso, altura, IMC, composição corporal, n° ptos, história medicamentosa pregressa e atual (diuréticos, para diabético, beta bloqueadores, estatinas, aspirina, ...), ativ fís, ht. fr ou queda, álcool, fumo, dç (tireóide, diabetes, coronariopatia, artrite, osteoporose, ...), cir. Gn.	Id	Observou aumento significativo na DMO relacionado a amamentação	Auto-relato de etnia

Quadro 2 - Características dos estudos incluídos (continuação)

Referência (Local do estudo) Etnia/Raça Desenho do estudo	N	Idade (anos) faixa etária e/ou média (dp)	História de lactação (Tempo médio)	Método (sítio de mensuração) Avaliação de precisão	Fatores de risco	Variáveis confundidoras	Resultados/Conclusão	Limitação
LENORA et al, 2009 (Ásia) asiáticas/NA seccional	210	45,8-97,7 64,6 ± 8,7	Total em meses 61,3 (IC 95% 54,5- 68,2)	DXA (CL (L ₂ - L ₄), CF não dominante) CV	Id, peso, altura, IMC, n° g, n° fnav, idme, adme.	id, idme, adme, IMC, n° fnav.	Não foi observado diferença significativa entre mulheres que apresentaram maior tempo de amamentação e as que tiveram menor tempo de exposição ou que nunca amamentaram.	Informações foram coletadas depedentes da memória dos indivíduos; a larga faixa etária; não foi considerado o tempo de lactação por criança maior que 24 meses.
HOSSEINPANAH et al, 2010 (Irã) iranianas/NA seccional	245	40-80 57,5±6,9	Total em meses (68,3±57,1)	DXA (CL (L ₂ -L ₄), quadril total (TR, RW, CF)	id, peso, IMC, adme, n° partos, parâmetros bioquímicos.	Id, IMC, n° ptos, 25(OH)D, PTH.	Foi observado uma associação inversa significativa entre o tempo de exposição a amamentação e a DMO.	Estudo seccional, uso somente de uma amostra de sangue para análise bioquímica, a existência de viés de memóra das participantes e não mensurou a atividade física.
SCHNATZ et al, 2010 (EUA) americanas/brancas seccional	619	≥ 49 61,4±8,3	Sim/Não (NA)	DXA (CL (L ₁ -L ₄), CF e fêmur total)	id, peso, n° g, fumo, trh, ht fr, diagnóstico de osteoporose, história familiar, medicações pregressa e atual (uso de cálcio, vit. D, raloxifeno, tamoxifeno, anticoagulantes, leuprolide, medroxiprogesterona, esteróide, bisfosfonatos), atividade física, doenças (hiperparatireoidismo, falência renal, hipertireoidismo, anorexia nervosa e artrite reumatóide).	NA	A frequência de osteoporose foi significativamente menor entre mulheres que amamentaram.	Estudo basicamente com mulheres brancas, muitos dados foram coletados restropectivamente.
SCHNATZ et al, 2010 (EUA) americanas/brancas seccional	619	> 49 61,4±8,3	Um mês no mínimo de lactação exclusiva	DXA (CL (L ₁ -L ₄), CF, fêmur total)	Id, IMC, n° g, idpg, fumo, trh, uso de bisfosfonatos, uso de esteróide, ativ. fís.	todas as variáveis de risco.	A prevalência de osteoporose foi significativamente menor em mulheres que já amamentaram.	Dados históricos coletados retrospectivamente dependente da memória; maioria mulheres brancas; não avaliou dieta ou uso de suplementação; n°pequeno na divisão de subgrupos de análise.
SIOKA et al, 2010 (Europa) gregas/NA seccional	124	40-79 61,2±7,6	maior ou menor de 6 m (NA)	DXA (CL (L ₁ - L ₄); quadril esquerdo)	Id, IMC, Idm, Idme, n. f, duração da fertilidade, adme.	NA	Sem diferença significativa na DMO entre mulheres com DMO normal e as com osteoporose/osteopenia com diferentes períodos de amamentação.	NA

Quadro 2 - Características dos estudos incluídos (continuação)

Referência (Local do estudo) Etnia/Raça Desenho do estudo	N	Idade (anos) faixa etária e/ou média (dp)	História de lactação (Tempo médio)	Método (sítio de mensuração) Avaliação de precisão	Fatores de risco	Variáveis confundidoras	Resultados/Conclusão	Limitação
KHOO et al, 2011 (China) chinesas/NA seccional	1654	65-98 72,7±5,4	Total em anos 3,1±3,4	DXA (QT e CL (L1- L4))	id, peso, escolaridade, medicamentos, idm, idme, n°g , histórico alimentar, tabagismo, álcool, dç (diabetes, dç tireoidiana), ht fr (> 50 anos) e cir gástrica	id e peso	Associação inversa significativa entre o tempo de amamentação com a DMO.	Retrospectivo
ROJANO-MEJÍA et al, 2011 (México) mexicanas/ mestiças seccional	567	44-84 59,7±7,4	Total em meses (25,0±33,0)	DXA (quadril total (TR,RW, CF) e CL (L2-L4) CV	peso, altura, IMC, idm, n° ptos, n.f. consumo de carbonatados, café, álcool, fumo, ativ fís, uso de estrogênio e suplementos de cálcio	DMO	Maior probabilidade de osteopenia/osteoporose para mulheres que amamentaram entre 36 e 48 meses.	Não considerou amamentação exclusiva e tem risco de viés de memória
YAZICI et al, 2011 (Turquia) turcas/NA seccional	586	60,8±8,8	Total em meses (NA)	DXA (CL (L2-L4), CF)	id, IMC, idme, adme, idm, duração do período reprodutivo, ativ. fis, n° ptos, fumo, medicamentos e parâmetros bioquímicos	CL: id, IMC, adme, fumo, atividade física, fumo, n° ptos, idm Fêmur: id, IMC, adme, idm e HAS	A amamentação não foi fator de risco independente para baixa DMO, embora tenha apresentado correlação inversa significativa com a DMO.	NA

* Inclui mulheres na pré e pós-menopausa

Quadro 2 - Características dos estudos incluídos (continuação)

Legenda: Nota: N = tamanho da amostra; Dp = desvio-padrão; CL = coluna lombar; NA = não apresentou; IC 95 % = intervalo de confiança de 95%; CF = colo do fêmur; TR = trocanter; RW = região de Ward; CV = coeficiente de variação; SPA = single x-ray absorptiometry; QT = quadril total; TC = tomografia computadorizada; DPA = dual photon absorptiometer; CMO = conteúdo mineral ósseo; NS = não significativo; DMO = densidade mineral óssea Id = idade; Idm = idade da menarca; Idme = idade da menopausa; IMC = índice de massa corporal; N°fnav = número de filhos nascidos vivos; Adme = anos desde a menopausa; Idpg = idade da primeira gestação; Mdme = meses após a menopausa; Cir. Gn = cirurgias ginecológicas; Trh = terapia de reposição hormonal; Cpvo = contraceptivo de uso oral (**anticoncepcional**); Ht fr = histórico de fratura; N° ptos = número de partos ao longo da vida; N° f = número de filhos; Ativ. fis = atividade física (AF); N° g = número de gestações; N°ab = número de abortos; Dç = doenças.

A Quadro 3 diz respeito ao resultado da avaliação da qualidade por estudo. O propósito desta tabela foi avaliar fatores considerando o desenho de estudo relacionado a erros sistemáticos, aleatórios e avaliar se houve abordagem quanto a confundimento. A metade ou maior parte dos estudos não deixou claros seus critérios de elegibilidade, suas variáveis (desfecho, exposição, preditores, potenciais confundidores e modificadores de efeito), definição do tamanho do estudo e a população real do estudo (que fez parte das análises). Foi frequente a consideração quanto à predisposição a erro derivado dos autorrelatos das participantes, como limitação. Pouquíssimos estudos fizeram consideração à generabilidade de seus achados.

Os resultados da avaliação estão expressos na forma de símbolos. A resposta “sim” (S) significa que o artigo considerou a informação, o “não” (N) indica que não foi feita consideração da informação e a resposta “Não Claro” (NC) foi utilizado para quando não havia a informação ou quando esta não estava clara sendo difícil a compreensão.

Dez artigos obtiveram resposta sim, em aproximadamente 50% dos critérios de qualidade do relato. Dentre estes, a metade foram estudos que encontraram associação negativa entre a prática da amamentação e a DMO na pós-menopausa, dois observaram associação positiva e os demais não relataram nenhum tipo de relação. Do total de 24 artigos, apenas três obtiveram adequação em mais da metade dos critérios de avaliação da qualidade, e dizem respeito a estudos que observaram associação negativa entre a exposição amamentação e o desfecho na DMO.

	ALOIA et al, 1983 (Nova Iorque) Seccional	HRESHCHYSHYN et al, 1988 (Nova Iorque) Seccional	LISSNER et al, 1991 (Suécia) Seccional	KRITZ- SILVERSTEIN et al, 1992 (EUA) Seccional	BAUER et al, 1993 (EUA) Seccional	BERNING et al, 1993 (Rotterdam) Seccional	HU et al, 1994 (China) Seccional	ORWOLL et al, 1996 (Pensilvania) Seccional	SINIGAGLIA et al, 1996 (Itália) Seccional	GRAINGE et al, 2001 (Inglaterra) Seccional	KOJIMA et al, 2002 (Japão) Seccional	GUR et al, 2003 (Turquia) Seccional
MÉTODOS												
População do estudo												
Critérios de elegibilidade dos participantes	NC	NC	NC	NC	NC	N	S	NC	NC	NC	NC	NC
Etnia	S	NC	NC	NC	S	S	N	S	NC	NC	NC	N
Variáveis	S	NC	NC	NC	S	NC	S	S	NC	NC	NC	S
Fontes de dados/ Mensuração												
Aferiu duração total do período de lactação?	N	NC	S	S	N	S	S	NC	S	S	S	S
Questionou:												
1) Amamentação exclusiva	N	N	N	N	N	N	N	NC	NC	N	N	N
2) Idade gestacional	N	N	S	N	N	N	N	S	N	N	N	N
3) Tempo entre as gestações	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
4) Ocorrência de gestação gemelar	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
5) Hábito de fumo/álcool	N/N	N/N	S/S	S/N	S/S/	S/S	S/S	S/S	S/S	S/N	N/N	S/S
6) Anos desde a menopausa	S	N	S	S	S	S	S	N	N	S	S	S
7) Prática de atividade física	S	N	S	N	S	N	S	S	S	N	N	S
8) Uso de terapia de reposição hormonal	S	N	S	N	S	N	N	S	S	S	N	S
9) Consumo de cálcio/suplementação	S/S	N/N	S/S	N/N	S/S/	N/S	S/N	S/N	S/N	N/N	N/N	S/N
10) Doenças que afetam metabolismo ósseo	S	N	S	N	S	N	N	N	S	S	N	S
11) Medicamentos que afetam saúde óssea	S	N	N	S	S	S	N	S	S	S	N	N
Métodos estatísticos	NC	NC	S	S	S	NC	S	S	S	S	S	NC
Tamanho do estudo	N	S	N	N	S	N	N	NC	N	N	S	N
RESULTADOS												
População do estudo	NC	NC	NC	NC	NC	N	NC	NC	N	NC	NC	NC
Dados descritivos	N	N	NC	NC	S	N	NC	S	N	NC	NC	S
Resultados	S	S	S	S	S	S	S	S	NC	S	S	S
DISCUSSÃO												
Limitações	S	N	N	N	S	N	N	S	S	S	S	N
Generabilidade	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N

Quadro 3 - Avaliação da qualidade

	HASSA et al, 2005 (Turquia) Seccional	OZDEMIR et al, 2005 (Turquia) Seccional	DURSUN et al, 2006 (Turquia) Seccional	HILL et al, 2008 (Caribe) Seccional	LENORA et al, 2009 (Sri Lanka) Seccional	HOSSEINPANAH et al, 2010 (Irã) Seccional	SCHNATZ et al, 2010 (EUA) Seccional	SCHNATZ et al, 2010 (EUA) Seccional	SIOKA et al, 2010 (Grécia) Seccional	KHOO et al, 2011 (China) Seccional	ROJANO- MEJÍA et al, 2011 (México) Seccional	YAZICI et al, 2011 (Turquia) Seccional
MÉTODOS												
População do estudo												
Critérios de elegibilidade dos participantes	NC	N	NC	NC	S	NC	NC	NC	NC	NC	S	NC
Etnia	NC	N	NC	S	N	NC	S	S	N	N	S	NC
Variáveis	NC	N	S	S	NC	S	S	S	NC	S	S	S
Fontes de dados/ Mensuração												
Aferiu duração total do período de lactação?	N	S	S	N	S	S	NC	N	NC	S	S	S
Questionou:												
1) Amamentação exclusiva	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N
2) Idade gestacional	N	S	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N
3) Tempo entre as gestações	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
4) Ocorrência de gestação gemelar	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
5) Hábito de fumo/álcool	S/N	N/N	S/S	S/S	S/S	N/S	S/S	S/N	N/N	S/S	S/S	N/N
6) Anos desde a menopausa	S	S	S	N	S	S	N	N	S	N	S	S
7) Prática de atividade física	S	N	S	S	N	N	S	S	N	S	S	S
8) Uso de terapia de reposição hormonal	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S
9) Consumo de cálcio/suplementação	S/N	N/N	N/N	N/N	N/N	N/S	S/N	N/N	N/N	S/N	N/S	N/N
10) Doenças que afetam metabolismo ósseo	N	N	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S
11) Medicamentos que afetam saúde óssea	S	N	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S
Métodos estatísticos	N	NC	NC	S	S	S	S	S	NC	S	NC	S
Tamanho do estudo	N	N	N	S	S	N	S	N	N	N	N	N
RESULTADOS												
População do estudo	NC	N	NC	NC	S	NC	NC	NC	NC	NC	S	NC
Dados descritivos	N	N	NC	S	NC	NC	NC	NC	N	S	NC	S
Resultados	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
DISCUSSÃO												
Limitações	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Generabilidade	N	N	N	S	N	N	S	S	N	N	N	N

Quadro 3 - Avaliação da qualidade (continuação).

Legenda: S = sim; N = não; NC = não está claro

5 DISCUSSÃO

O propósito da presente revisão sistemática foi avaliar o efeito da prática da amamentação na DMO de mulheres na pós-menopausa a partir de uma síntese dos trabalhos publicados até 2011 sobre o assunto. Os resultados dos estudos são divergentes. E, a partir da análise individual destes estudos, pôde-se atribuir estas divergências a diferenças metodológicas, de classificação da duração da amamentação, quanto às variáveis confundidoras, grupo de idade e etnia. Por conta disso, a questão sobre a relação da história da prática progressiva da lactação com a DMO ainda necessita ser respondida, pois os resultados trazidos pelos estudos apresentaram respostas insuficientes e ainda inconsistentes.

A amamentação é extremamente importante e traz benefícios tanto para mãe quanto para o recém-nascido (SAADEH et al, 1993; JONES et al, 2003; CHEN; ROGAN, 2004; BETRAN et al, 2001). Existem estudos que comprovaram a importância da amamentação ser exclusiva, sem qualquer outro tipo de líquido (água, chá, sucos, entre outros) para redução da morbimortalidade infantil (VICTORA et al, 1992; POPKIN et al, 1990). A recomendação da Organização Mundial da Saúde (2003), é que a amamentação seja exclusiva até os seis meses de vida e, posteriormente, deve-se iniciar uma introdução gradual de alimentos para o lactente e manter o aleitamento até os dois anos ou mais. Esta é uma recomendação reconhecida, porém, apenas dois estudos incluídos na presente revisão investigaram sobre a duração da amamentação exclusiva e não questionaram a continuidade da prática (SINIGAGLIA et al, 1996; SCHNATZ et al, 2010) e outros, ainda, (ALOIA et al, 1983; BAUER et al, 1993; ORWOLL et al, 1996; SCHNATZ et al, 2010; HILL et al, 2008; HASSA et al, 2005) questionaram se amamentou ou não, sem consideração ao tempo. Logo, os resultados destes últimos estudos dizem respeito a mulheres com diferentes tempos de exposição à prática de aleitamento. O tipo de aleitamento e a duração são fatores importantes, pois se a mulher tem em seu histórico uma complementação alimentar precoce que, aliás, representa risco para a saúde da criança (KRAMER; KAKUMA, 2002), pode ser que a mobilização de massa óssea desta mulher tenha sido diferente da que amamentou exclusivamente, pois a demanda de cálcio é diferente. Na literatura, há sugestões de uma relação dose-resposta entre a lactação e a DMO (RITCHIE et al, 1998; LASKEY; PRENTICE, 1999; MORE et al, 2001).

Existem poucos estudos na literatura que tenham avaliado o efeito da quantidade de leite e cálcio produzidos durante a amamentação na perda de massa óssea. Todos observaram aumento na perda óssea associado à maior produção de leite e cálcio (KREBS et al, 1997; LASKEY et al, 1998; LITTLE; CLAPP, 1998). Porém, o volume de leite produzido mostrou uma relação mais forte

(LASKEY et al, 1998). Essa informação deixa clara a importância da duração da amamentação, pois a mulher tem sua produção de leite aliada à demanda do lactente (VALDÉS et al, 1997; WORTHINGTON-ROBERTS; WILLIAMS, 1997), então, ela pode produzir mais ou menos volume de leite e, isso influencia sua perda óssea como foi visto nestes estudos. Diante disso, os estudos que avaliaram duração da prática da amamentação trazem uma melhor avaliação desta exposição.

Outro fato a ser discutido é quanto ao método utilizado na mensuração da DMO. Como já é reconhecido, existem métodos mais precisos de avaliação da densidade mineral óssea como o DXA e a TC. Tanto é que os estudos a partir do ano 2000 só utilizam o DXA por ser preciso, ter um nível de radiação menos agressivo, não é invasivo e tem um menor custo do que uma tomografia computadorizada (SANTIAGO; VITRAL, 2006; WATTS et al, 2008;). Os estudos que utilizaram métodos menos precisos, são os mais antigos (DPA e SPA) e isso pode ter relação com a disponibilidade deste método na época. Ainda assim, os achados já eram divergentes por questões metodológicas já citadas. Porém, estudos mais atuais que utilizaram o DXA continuaram discordantes em seus resultados.

Outro fato em que os estudos foram insuficientes, é em relação à idade da primeira gestação. A informação é importante, pois a gestação na adolescência possui mecanismos diferenciados e pode representar um momento de risco para a massa óssea ao considerar que, na adolescência, ainda não ocorreu o PMO (GARN; PETZOLD, 1983; SOWERS et al, 2000; O'BRIEN et al, 2003; LLOYD et al, 2002; BEZERRA et al, 2004), e na meia-idade, também pode haver uma situação de risco devido à perda de massa na transição para menopausa (WARD et al, 2005). Apenas se avaliou idade materna e se observou uma menor prevalência de osteoporose associada à amamentação e à idade após o pico de massa (maior ou igual a 27 anos) (SCHNATZ et al, 2010).

A baixa ingestão de cálcio e o status de vitamina D são questões fundamentais que podem interferir no metabolismo ósseo tanto atual, quanto se houve uma privação ainda na gestação ou lactação (WARD et al, 2005). Porém, a consideração a estes fatores foi escassa.

Se avaliado por meio dos critérios de avaliação da qualidade, 54% (n = 13 estudos) dos estudos obtiveram mais respostas positivas (Sim), cerca de 50% de adequação ou mais. Destes, dois relataram haver associação positiva entre ter amamentado e a DMO na pós-menopausa, e três não encontraram relação. Ou seja, cinco artigos com maior adequação de acordo com os critérios de qualidade, não relatam ser a amamentação um aspecto negativo á DMO na pós-menopausa. Os demais (n = 8 estudos) observaram associação negativa entre a exposição e o desfecho.

Outro fato que merece comentário diz respeito ao objetivo dos estudos incluídos na revisão sistemática. Nem todos tinham como foco a avaliação da relação entre a amamentação pregressa e a DMO na pós-menopausa ($n = 10$), os artigos apreciavam fatores relacionados à DMO na pós-menopausa de uma forma mais geral. Se por um lado, a opção de incluí-los na revisão gera uma certa imprecisão aos resultados, por outro mostra que o tema merece ser mais pesquisado. De qualquer forma, é importante ressaltar que a maior parte dos estudos relatou que a amamentação é uma prática boa á DMO na pós-menopausa. Se considerado o sítio de avaliação da DMO nos estudos, a maioria ($n = 21$) avaliou sítios ósseos correspondentes a grandes áreas corporais de mobilização óssea ou de ocorrência de fraturas (CL, quadril e fêmur). Destes, onze não relataram efeito negativo da prática da amamentação na DMO e dez relatam associação negativa.

Dentre os estudos publicados após o ano de 2000 ($n = 15$) que aferiram tempo de amamentação, foi possível verificar divergências metodológicas e, conseqüentemente nos resultados encontrados. Sete não relataram associação negativa entre a amamentação pregressa e a DMO na pós-menopausa e oito relatam associação inversa significativa. Quando todos os estudos revisados são apreciados ($n = 24$), o número de estudos que não observaram um “efeito” tardio negativo da amamentação sobre a DMO na pós-menopausa soma 15 (62,5 %). Porém, nem todos os estudos efetuaram controle das variáveis que poderiam interferir na relação estudada, e os que fizeram procederam de formas diversas, o que prejudicou a comparabilidade de seus achados.

6 CONCLUSÃO

Em suma, pôde-se perceber que a amamentação, quando considerada juntamente com outros fatores, perdeu sua associação com a DMO. Isto significa que é importante um levantamento completo do histórico da população estudada para que possa haver uma real identificação desta associação. Os estudos são muito diversos em suas metodologias, o que dificulta uma conclusão definitiva e a comparação entre seus resultados. Além do fato de não considerarem todas as informações quanto a fatores na literatura que têm sua influência ao longo da vida sobre o estado de saúde óssea na pós-menopausa. Seria importante para futuros estudos com esta proposta, efetuar um histórico completo das mulheres, abordando fatores como a idade da primeira gestação, por exemplo, que foi preocupação apenas de um estudo e se trata de uma informação importante. O uso, também, de uma faixa etária muito ampla pode tornar o estudo tendencioso para observação de um prejuízo na massa óssea, pois deve-se considerar que a perda de massa óssea é maior com o avançar da idade. Seria então mais um cuidado a ser tomado nos estudos. Por fim, o que se espera é que a amamentação pode realmente não ter relação com a DMO na pós-menopausa em função de outros fatores (estilo de vida, medicação, doença, idade da primeira gestação, idade da menarca, idade da menopausa, entre outros já citados) que ainda precisam ser mais bem estudados, e pelo fato também dos diversos benefícios relacionados ao aleitamento para mãe e bebê. Outro fato é o apoio de diversos órgãos públicos à prática da amamentação devido aos ricos benefícios. Deve-se considerar também limitações derivadas da natureza seccional dos estudos, que contêm risco de erro de memória nos auto-relatos das participantes.

A presente revisão sistemática também possui limitações que dizem respeito à parte metodológica. Uma delas foi o fato da restrição para linguagem das publicações (inglês, português e espanhol) e por conter somente artigos foram publicados. É possível, portanto, que existam mais trabalhos sobre o assunto que não foram abordados aqui.

REFERÊNCIAS

- AFFINITO, P. et al. Changes in bone mineral density and calcium metabolism in breastfeeding women: a one year follow-up study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v.81, p. 2314-2318, 1996.
- AKSAKAL, O. et al. Effect of lactation on bone mineral density later in life in Turkish women. *Turk. J. Med. Sci.*, v.38, p329-333, 2008.
- ALLALI, F. et al. Influence of parity on bone mineral density and peripheral fracture risk in Moroccan postmenopausal women. *Maturitas*, v.57, n.4, p.392-398, 2007.
- ALOIA, J.F. et al. Determinants of bone mass in postmenopausal women. *Arch. Intern. Med.*, v. 143, p.1700-1704, 1983.
- _____ et al. Risk factors for postmenopausal osteoporosis. *Am. J. Med.*, v.78, p.95-100, 1985.
- ANDERSON, J. J. B; POLLITZER, W. S. Ethnic and genetic differences in susceptibility to osteoporotic fractures. In: DRAPER H. H. (edit.). *Advances in nutritional research*. New York: Plenum Press.1994. v.9,
- ANESTO, J. B.; CAGIGAS, A. L.; JORNA, A. R. Influencia Del estilo de vida y hábitos nutricionales sobre la calidad de masa ósea em mujeres postmenopáusicas. *Rev. Esp. Nutr. Comunitaria*, v.11, p.80-88, 2005.
- ARAUJO, D. V.; OLIVEIRA, J. H.; BRACCO, O. L. Custo da fratura osteoporótica de fêmur no Sistema Suplementar de Saúde Brasileiro. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, v.49, p.897, 2005.
- ARNAUD, C. D.; SANCHEZ, S. D. Calcium and phosphorus. In: ZIEGLER, E. E.; FILER, L. J. (edit.). *Present knowledge in nutrition*. Washington, DC: ILSI Press. 1996. p. 245-255.
- BAUER, D. C. et al. Factors associated with appendicular bone mass in older women. *Ann. of Intern. Med.*, v.118, p.657-665, 1993.
- BERG, K. M et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am. J. Med.*, v.121, p.406-418, 2005.
- BERNICK, L et al. A Framework and Strategy for the Prevention and Management of Osteoporosis. October 2000. Report of the Strategic Action Working Group on Osteoporosis. Pag. 1-37.
- BERNING, B. et al. Determinants of lumbal bone mineral density in normal weight, non-smoking women soon after menopause. A study using clinical data and quantitative computed tomography. *Bone and Mineral*, v.21, p.129-139, 1993.
- BETRAN, A. P. et al. Ecological study of effect of breast feeding on infant mortality in Latin America. *BMJ*, v.323, n.7308, p.303 –6, 2001.

- BEZERRA, F. F. et al. Bone mass is recovered from lactation to postweaning in adolescent mothers with low calcium intakes. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.80, n.5, p.1322-6, 2004.
- BEZERRA, F. F.; DONANGELO, C. M. Calcium homeostasis and bone mass during pregnancy and lactation in adult and adolescent women. *Perinatol. Reprod. Hum.*, v.21, n.1, p.201-209, 2007.
- BIDOLI, E.; SCHINELLA, D.; FRANCESCHI, S. Physical activity and bone mineral density in Italian middle-aged women. *Eur. J. Epidemiol.*, v.14, n.2, p.153-157, 1998.
- BLACK, A. J. et al. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy. *J. Bone Miner. Res.*, v.15, p.557-563, 2000.
- BLACK, D. M. et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of osteoporotic fractures research group. *J. Bone Miner. Res.*, v.14, p.821-828, 1999.
- BUDAYR, A. A. et al. High levels of a parathyroid hormone-like protein in milk. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, v.86, p.7183-7185, 1989.
- BURGE, R et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J. Bone Miner. Res.*, v.22, p.465-475, 2007.
- CAGIGAS, R. A. Polimorfismo asociado al gen receptor de la vitamina D como un factor de predisposición genética a la osteoporosis en la población femenina de Cuba. Proyecto de Investigación para optar por el título de doctora em ciências em saúde pública. La Habana: MINSAP, 2003.
- CARRANZA-LIRA, S. et al. Changes in symptomatology, hormones, lipids, and bone density after hysterectomy. *Int. J. Fertil. Women Med.*, v.42, p.43-47, 1997.
- CARRANZA-LIRA, S.; MERA, J. P. Influence of number of pregnancies and total breastfeeding time on bone mineral density. *Int. J. Fertil. Womens Med.*, v.47, p.169-171, 2002.
- CAULEY, J. A et al. Longitudinal study of changes in hip bone mineral density in Caucasian and African-American women. *J Am Geriatr Soc*, 2005; 53:183.
- CHANTRY, C. J.; AUINGER, P.; BYRD, R. S. Lactation among adolescent mothers and subsequent bone mineral density. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, v.158, n.7, p.650-656, 2004.
- CHEN, A.; ROGAN, W. Breastfeeding and the risk of postneonatal death in the United States. *Peds*, 2004; v.113, n.5, p.435-439, 2004.
- CHOWDHURY, S.; SARKAR, N.R.; ROY, S.K. Impact of lactational performance on bone mineral density in marginally nourished women. *J. Health Popul. Nutr.*, v.20, p.26-30, 2002.
- CHRISTIAN, J.C. et al. Heritability of bone mass: a longitudinal study in aging male twins. *American Journal of Human Genetics*, v.44, n.3, p.429-433, 1989.
- CHRISTIASSEN, C.; RIIS, B. J.; RODBRO, P. Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women. *Lancet*, v.1, p. 1105, 1987.

COLE, R. Postmenopausal osteoporosis: Another approach to management. *The Journal of Family Practice*, v.59, n.6, p.E1-E7, 2010.

COMPSTON, J.E. Sex steroids and bone. *Physiol. Ver.*, v.81, p. 419-447, 2001.

CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *American Journal Medicine*, 1993, 94: 646-650.

COOPER, C.; CAMPION, G.; MELTON, L. J. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int.*, v.2, n.6, p.285-289, 1992.

COSTA-PAIVA, L. et al. Prevalência de osteoporose em mulheres na pós-menopausa e associação com fatores clínicos e reprodutivos. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v.25, n.7, p.507-12.32, 2003.

CROSS, N. A. et al. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 61, p.514-523, 1995.

CUMMING, R. G.; KLINEBERG, R. J. Breastfeeding and other reproductive factors and the risk of hip fractures in elderly women. *Int. J. Epidemiol.*, v.22, p.684-91, 1993.

CUMMINGS, S. R et al. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol. Rev.*, v.7, p.178-208, 1985.

_____ et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet*, v.341, p.72-75, 1993.

CUMMINGS, S. R ; MELTON, L.J. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*, v.359, p.1761, 2002.

CURE-CURE, C. et al. Bone-mass peak in multiparity and reduced risk of bone-fractures in menopause. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, v.76, p. 285-291, 2002.

DAHLMAN, T.; SJOBERG, H. E.; BUCHT, E. Calcium homeostasis in normal pregnancy and puerperium. A longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, v.73, p.393-398, 1994.

DEMIR, B. et al. Identification of the risk factors for osteoporosis among postmenopausal women. *Maturitas*, v.60, p.253-256, 2008.

DENG, F. Y et al. Genetic determination and correlation of body mass index and bone mineral density at the spine and hip in Chinese Han ethnicity. *Osteoporos Int.*, v.17, p.119-124, 2006.

DOBNIG, H. et al. Elevated parathyroid hormone-related peptide levels after human gestation: Relationship to changes in bone and mineral metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v.80, p. 3699-3707, 1995.

DURSun, N. et al. Influence of duration of total breast-feeding on bone mineral density in a Turkish population: does the priority of risk factors differ from society to society? *Osteoporos Int.*, v.17, p.651-655, 2006 .

- EASTELL, R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, v.338, p.736–46, 1998.
- EDELSTEIN, S.; BARRETT-CONNOR, E. Relationm between body size and bone mineral density in elderly men and women. *Am. J. Epidemiol.*, v.138, p.160, 1993.
- EUROPEAN FOUNDATION FOR OSTEOPOROSIS AND BONE DISEASES (EFO); NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION (NOF). Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? *Osteoporos Int.*, v.7, p.1. 1997.
- FELSON, D.T. et al. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N. Engl. J. Med.*, v.329, p.1141-1146, 1993.
- FERRARI, S et al. Familial resemblance for bone mineral mass is expressed before puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v.83, p.358-361, 1998.
- FLICKER, L. et al. Bone density in elderly women: a twin study. *Journal of Bone and Mineral Research*, v.10, p.1607–1613, 1995.
- FOOD AND NUTRITION BOARD, INSTITUTE OF MEDICINE. Dietary Reference Intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. *National Academic. Press.*, Washington, DC, 1997.
- FORSÉN, L. et al. Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender. *Osteoporos Int.*, v.10, p.73-78, 1999.
- FORSMO, S. et al. How do reproductive and lifestyle factors influence bone density in distal and ultradistal radius of early postmenopausal women? The Nord-Trondelag health survey, Norway. *Osteoporos. Int.*, v.12, p.222-229, 2001.
- FRANCUCCI, C. M. et al. Effect of natural early menopause on bone mineral density. *Maturitas*, v.59, p.323-328, 2008.
- FROLICH, A. et al. Serum concentrations of intact parathyroid hormone during late human pregnancy: a longitudinal study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, v.42, p.85–87,1991.
- GAMBACCIANI, M. et al. The relative contributions of menopause and aging to postmenopausal vertebral osteopenia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v.77, p.1148-1151, 1993.
- GARCIA, A. R. et al. Medición ultrasónica Del hueso em mujeres sanas y factores relacionados com La masa ósea. *Med. Clin.*, v.113. p.285-289, 1999.
- GARN, S.; PETZOLD, A. Characteristics of the mother and child in teenage pregnancy. *Am. J. Dis. Child.*, v.137, p.365–368, 1983.
- GARNERO, P. et al. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 79, p.1693-1700, 1994.

GERDHEM, P.; OBRANT, K. J. Bone mineral density in old age: the influence of age at menarche and menopause. *J. Bone Miner. Metab.*, v.22, p.372-375, 2004.

GRAINGE, M. J. et al. Reproductive, menstrual and menopausal factors: which are associated with bone mineral density in early postmenopausal women? *Osteoporos Int.*, v.12, p.777-778, 2001.

GRILL, V. et al. Parathyroid hormone-related protein: A possible endocrine function in lactation. *Clin. Endocrinol.*, v.37, p.405-410, 1992.

GULLBERG, B.; JOHELL, O.; KANIS, J.A. World-wide projection for hip fracture. *Osteoporos Int.*, v.7, p.407-413, 1997.

GUR, A. et al. The influence of duration of breastfeeding on bone mass in postmenopausal women of different age groups. *Int. J. Clin. Pract.*, v.57, p.82-86, 2003. *Gynecol*;v.86,p.72-7,1995.

HADJI, P. et al. Influence of pregnancy and breast-feeding on quantitative ultrasonometry of bone in postmenopausal women. *Climacteric*, v.5, p.277-285, 2002.

HADJIDAKIS, D. J. et al. Bone density patterns after normal and premature menopause. *Maturitas*, v.44, p.279-286, 2003.

HAGEMANS, M. L. et al. Indicators for the total duration of premenopausal endogenous estrogen exposure in relation to BMD. *Hum. Reprod.*, v.19, p.2163-2169, 2004.

HALIOUA, L.; ANDERSON, J. J. B. Age and anthropometric determinants of radial bone mass in premenopausal Caucasian women: cross-sectional study. *Osteoporos Int*, v.1, p.150, 1990.

HAMED, H. M. et al. The relation between bone mineral density and early pregnancy loss. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*,v.12,p.946-949, 1992.

HANSEN, M. A. et al. . Potential risk factors for development of postmenopausal osteoporosis-examined over a 12-year period. *Osteoporos Int.*, v.1, p.95-102, 1991.

HASSA, H. et al. Related factors in bone mineral density of lumbal and femur in natural postmenopausal women. *Arch. Gynecol. Obstet.*, v.273, p.86-89, 2005.

HEANEY, R. P. Bone biology in health and disease: a tutorial. In: SHILLS, M. E. et al. *Modern Nutrition in Health and Disease*, p. 1327-1364, 1998.

HERNANDEZ-AVILA, M et al. Caffeine, moderate alcohol intake, and risk of fractures of the hip and forearm in middle-aged women. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.54, p.157-163, 1991.

HILL, D. D. et al. Correlates of bone mineral density among postmenopausal women of african Caribbean ancestry: Tabago women's health study. *Bone*, v.43, p.156-161, 2008.

HILLIER, T. A. et al. Nulliparity and fracture risk in older women: the study of osteoporotic fractures. *J. Bone Miner. Res.*, v.18, n.5, p.893-899, 2003.

- HLA, M. M. et al. A multicenter study of the influence of fat and lean mass on bone mineral content: evidence for differences in their relative influence at major fracture sites. *Am J Clin Nutr*, v.64, p.354, 1996.
- HO, S. C.; CHEN, Y. M.; WOO, J. L. Educational level and osteoporosis risk in postmenopausal Chinese women. *Am. J. Epidemiol.*, v.161, p.680-690, 2005.
- HOLLENBACH, K. A. et al. Cigarette smoking and bone mineral density in older men and women. *Am. J. Epidemiol.*, v.83, p.1265-1270, 1993.
- HOLMBERG-MARTTILA, D.; SIEVANEN, H.; TUIMALA, R. Changes in bone mineral density during pregnancy and postpartum: prospective data on five women. *Osteoporos.Int.*, v.10, p.41-46, 1999.
- HOPKINSON, J. M et al. Lactation delays postpartum bone mineral accretion and temporarily alters regional distribution in women. *J. Nutr.*, v.130, p. 777-783, 2000.
- HOSSEINPANA, F. et al. Total duration of breastfeeding is associated with low bone mineral density in Iranian postmenopausal women. *Int. J. Endocrinol Metab.*, v.8, p.153-158, 2010.
- HRESHCHYSHYN, M. M. et al. Associations of parity, breast-feeding, and birth control pills with lumbar spine and femoral neck bone densities. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.159. p.318-322, 1988.
- HSU, Y. H et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am. J. Clin. Nutr.*,v.83,p.146-154, 2006.
- HU, J. F. et al. Bone density and lifestyle characteristics in premenopausal and postmenopausal Chinese women. *Osteoporosis Int.*, v.4, p. 288-297, 1994.
- HUO, D.; LAUDERDALE, D. S.; LI, L. Influence of reproductive factors on hip fracture risk in Chinese women. *Osteoporos Int.*, v.14, n.8, p.694-700, 2003.
- ILICH, J.Z.; BADENHOP, N.E.; MATKOVIC, V. Primary prevention of osteoporosis: pediatric approach to disease of the elderly. *Womens Health Issues*, v.6, p.194-203, 1996.
- ILICH, J. Z.; KERSTETTER, J. E. Nutrition in bone health revisited: A story beyond calcium. *Journal of the American College of Nutrition*, v,19, p.715-737, 2000.
- ITO, M. et al. Relation of early menarche to high bone mineral density. *Calcif. Tissue Int.*v. 57, p.11-14, 1995.
- JAGLAL, S. Osteoporotic fractures: incidence and impact. In WILLIAMS, J. I.; BADLEY E. M. *Patterns in Health Care in Ontario: Arthritis and Related Conditions*. Toronto: ICES 1998: 143-56.
- JARJOU, M. A et al. Effect of calcium supplementation in pregnancy on maternal bone outcomes in women with a low calcium intake. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.92, p.450-457, 2010.

JENSEN, J.; CHRISTIANSEN, C.; RODBRO, P. Cigarette smoking, serum estrogens and bone loss during hormone-replacement therapy early after menopause. *N. Engl. Med.*, v.313, p.973-975, 1985.

JOHANSSON, C.; MELLESTROIM, D.; MILSOM, I. Reproductive factors as predictors of bone density and fractures in women at the age of 70. *Maturitas*, v.17, p.39-50, 1993.

JOHNELL, O ; KANIS, J.A. An estimate of the World wide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.*, v.17, p.1726, 2006.

JONES, G. et al. Child Survival Study Group. How many child deaths can we prevent this year? Child survival II. *Lancet.*,v.362,p.11-7, 2003.

JONES, G.; SCOTT, F. S. A cross-sectional study of smoking and bone mineral density in premenopausal parous women: effect of body mass index, breast feeding, and sports participation. *J. Bone Miner. Res.*, v.14, p.1628-1633, 1999.

JORDAN, K. M ; COOPER, C. Epidemiology of osteoporosis. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, v.16, p.795, 2002.

KALKWARF, H. J. Lactation and maternal bone health. *Adv. Exp. Med. Biol.*, v.554, p.101-114, 2004.

_____ et al. Intestinal calcium absorption of women during lactation and after weaning. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 63, p.526-531, 1996.

_____ et al. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. *N. Engl. J. Med.*, v. 337, p.523-528, 1997.

_____ ; SPECKER, B. L. Bone mineral loss during lactation and recovery after weaning. *Obstet. Gynecol.*, v. 86, p.26-32, 1995.

KALKWARF, J. H. Hormonal and dietary regulation of changes in bone density during lactation and after weaning in women. *J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia*,v.4, p.319-329,1999.

KANIS, J. A (World Health Organization Scientific Group). Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level: WHO Scientific Technical Report. Sheffield, UK: WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, 2008.

_____. A et al. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int.*,v.12, p.417-427, 2001.

KARLSSON, M. K.; AHLBORG, H. G.; KARLSSON, C. Maternity and bone mineral density. *Acta. Orthop.*, v.1, p.2-13, 2005.

KARLSSON, M. K.; AHLBORG, H. G.; KARLSSON, C. Pregnancy and lactation are not risk factors for osteoporosis or fractures. *Lakartidningen*, v.102, p.290-293, 2005.

KENT, G. N. et al. Human lactation: forearm trabecular bone loss, increased bone turnover, and renal conservation of calcium and inorganic phosphate with recovery of bone mass following weaning. *J. Bone Miner. Res.*, v.5, p.361-369, 1990.

_____ et al. The efficiency of intestinal calcium absorption is increased in late pregnancy but not in established lactation. *Calcif. Tissue Int.*, v.48, p.293-295, 1991.

KERAMAT, A et al. The assessment of osteoporosis risk factors in Iranian women compared with Indian women. *BMC Musculoskelet Disord.*, v.9, p.28, 2008.

KHOO, C. C. et al. Determinants of bone mineral density in older postmenopausal Chinese women. *Climacteric*, v.14, p.378-383, 2011.

KING, J. C. et al. Calcium metabolism during pregnancy and lactation. In: PICCIANO, M.F.; LONNERDAL, B. eds. *Mechanisms regulating lactation and infant nutrient utilization*. New York: Wiley-Liss, p. 129-46. 1992.

KLEEREKOPER, M. et al. Oral contraceptive use protect against low bone mass. Henry Ford Hospital Osteoporosis Cooperative Research Group. *Arch. Intern. Med.*, v.151, n.10, p.1971-1976, 1991.

KLOTZBUECHER, C. M. et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J. Bone Miner. Res.*, v.15:p.721, 2000.

KOJIMA, N. et al. Cross-sectional study of the effects of parturition and lactation on bone mineral density later in life. *Maturitas*, v.41, p.203-209, 2002.

KOLTHOFF, N. et al. Bone mineral changes during pregnancy and lactation: a longitudinal cohort study. *Clin Sci (Colch)*, v.94, p.405-412, 1998.

KOVACS, C. S. Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v.86, p.2344-2348, 2001.

_____ ; KRONENBERG, H. M. Maternal-Fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocrine. Rev.*, v.18, p.832-72, 1997.

KRAMER, M. S.; KAKUMA, R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst. Rev.*, v.1, CD003517, 2002.

KREBS, N. F. et al. Bone mineral density changes during lactation: maternal, dietary, and biochemical correlates. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.65, p.1738-1746, 1997.

KRITZ-SILVERSTEIN, D.; BARRETT-CONNOR, E. Bone mineral density in postmenopausal women as determined by prior oral contraceptive use. *Am J Public Health*, v.83, p.100, 1993.

_____.; _____. Early menopause, number of reproductive years and bone mineral density in postmenopausal women. *Am. J. Public. Health*, v.83, p.983-988, 1993.

KRITZ-SILVERSTEIN, D.; BARRETT-CONNOR, E.; HOLLENBACH, K.A. Pregnancy and lactation as determinants of bone mineral density in postmenopausal women. *Am. J. Epidemiol.*, v.136, p.1052-1059, 1992.

KUSHIDA, K. et al. Comparison of markers for bone formation and resorption in premenopausal and postmenopausal subjects and osteoporotic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v.80, p.2447-2450, 1995.

LACEY, J. M. et al. Correlates of cortical bone mass among premenopausal and postmenopausal Japanese women. *J. Bone Miner. Res.*, v.6, n.7, p.651-659, 1991.

LARCOS, G. Hysterectomy with ovarian conservation: effect on bone mineral density. *Obstet. Gynecol.*, v.38, p.452-454, 1998.

LASKEY, M. A. et al. Bone changes after 3 month of lactation: Influence of calcium intake, breastmilk output, and vitamin D-receptor genotype. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.67, p.685-692, 1998.

LASKEY, M. A.; PRENTICE, A. Bone mineral changes during and after lactation. *Obstet. Gynecol.*, v. 94: 608-615, 1999.

LAU, E. M. C. et al. The effects of calcium supplementation and exercise on bone density in elderly Chinese women. *Osteoporos Int.*, v.2, p.168-173, 1992.

_____ et al. Risk factors for hip fracture in Asian men and women: The Asian Osteoporosis Study. *J. Bone Miner. Res.*, v.16, p. 572-580, 2001.

LAW, M.R.; HACKSHAW, A. K. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of major effect. *BMJ*, V.315, P.841-946, 1997.

LENORA, J.; LEKAMWASAM, S.; KARLSSON, M. K. Effects of multiparity and prolonged breastfeeding on maternal bone mineral density: a community-based cross-sectional study. *BMC Women's Health*, v.9. p.19, 2009.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*, v.339,p.2700, 2009.

LISSNER, L.; BENGTSSON, C.; HANSSON, T. Bone mineral content in relation to lactation history in pre- and postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int.*, v.48, p.319-325, 1991.

LITTLE, K. D.; CLAPP, J.F. Self-selected recreational exercise has no impact on early postpartum lactation-induced bone loss. *Med. Sci. Sports. Exerc.*, v.30, p.831-836, 1998.

LLOYD, T. et al. Adolescent Caucasian mothers have reduced adult hip bone density. *Fertil. Steril.*, v.77, p.136-140, 2002.

LOOKER, A. C et al. Prevalence of low femoral bone density in older US women from NHANES III. *J. Bone Miner Res.*, v.10, p.796-802, 1995.

MACMAHON, B et al. Cigarette smoking and urinary estrogens. *N. Engl. J. Med.*, v.307, p.1062-1065, 1982.

MAINI, M. et al. Connections between risk factors and bone mass. Epidemiologic study on osteoporosis (First part). *Minerva Med.*, v.87, p.385-399, 1996.

MARICONDA, M. et al. Appendicular bone density, biochemical markers of bone turnover and lifestyle factors in female teachers of Southern Italy. *Eur. J. Epidemiol.*, v.13, p.909-917, 1997.

MARX, S. J. Doenças do osso e metabolismo ósseo. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, ed. Tratado de Medicina Interna. 19 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p. 1427-1443, 1993.

MCDONAGH, J. E. Osteoporosis in juvenile idiopathic arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, v.13, p.399-404, 2001.

MELTON, L. J.; CROWSON, C. S.; O'FALLON, W. M. Fracture incidence in Olmsted County, Minnesota: comparison of urban with rural rates and changes in urban rates over time. *Osteoporos Int*, v.9, p.29, 1999.

_____ et al. Influence of breastfeeding and other reproductive factors on bone mass later in life. *Osteoporos. Int.*, v.3, p.76-83, 1993.

MICHAELSSON, K. et al. Influence of parity and lactation on hip fracture risk. *Am J Epidemiol.*, v.153, n.12, p.1166-1172, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Prevenção a osteoporose deve começar na infância (2011). Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/2743/162/prevencao-a-osteoporose-deve-comecar-na-infancia.html>>. Acesso em 05 nov. 2011.

MOHER, D. et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*, v.6, p.e1000097, 2009.

MORE, C et al. The effects of pregnancy and lactation on bone mineral density. *Osteoporos Int*. v.12, p. 732-737, 2001.

MORTON, D. J. et al. Bone mineral density in postmenopausal Caucasian, Filipina, and Hispanic women. *Int. J. Epidemiol.*, v.32, p.150-156, 2003.

MURPHY, S. et al. Parity and bone mineral density in middle-aged women. *Osteoporos Int.*, v.4, p.162-166, 1994.

NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. America's Bone Health: The State of Osteoporosis and Low Bone Mass in Our Nation. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2002.

NAYLOR, K. E. et al. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J. Bone Min. Res.*, v.15, p.129-37, 2000.

NEWTON-JOHN, H. F.; MOGAN, B. D. The loss of bone with age: osteoporosis and fractures. *Clin. Orthop.*, v.71, p.229-232, 1970.

NGUYEN, T. V. et al. Effects of estrogen exposure and reproductive factors in bone mineral density and osteoporotic women. *J. Clin. Endocrinol.*, v.80, p.2709-2714, 1995.

NUNEZ, N. P. et al. Extreme obesity reduces bone mineral density: complementary evidence from mice and women. *Obesity (Silver Spring)*, v.15, p.1980-1987, 2007.

O'BRIEN, K. O. et al. Calcium absorption is significantly higher in adolescents during pregnancy than in the early postpartum period. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.78, p.1188-1193, 2003.

ONTARIO WOMEN'S HEALTH COUNCIL. A Framework and Strategy for the Prevention and Management of Osteoporosis, 2000. Ontario Ministry of Health: Toronto.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OPAS/OMS). *Amamentação*, 2003. Disponível em: <<http://www.opas.org.br/sistema/fotos/amamentar.pdf>>. Acesso em: 29 ago. 2012.

ORWOLL, E. S. et al. Axial bone mass in older women. *Ann. of Intern. Med.*, v. 124, p. 187-196, 1996.

OSEI-HYIAMAN, D. et al. Timing of menopause, reproductive years, and bone mineral density: a cross-sectional study of postmenopausal Japanese women. *Am. J. Epidemiol.*, v.148, p.1055-106, 1998.

OZDEMIR, F.; DEMIRBAG, D.; RODOPLU, M. Reproductive factors affecting the bone mineral density in postmenopausal women. *Tohoku J. Med.*, v.205, p.277-285, 2005.

PARAZZINI, F. et al. Menstrual and reproductive factors and hip fractures in postmenopausal women. *Maturitas*, v.24, p.191-196, 1996.

PATON, L. M. 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.*, v.77, p.707-714, 2003.

POCOCK, N. A. et al. Genetic determinants of bone mass in adults: a twin study. *J. Clin. Invest.*, v.80, p.706-710, 1987.

POLATTI, F. et al. Bone mineral changes during and after lactation. *Obstet. Gynecol.*, v.94, p.52-56, 1999.

POPKIN, B. M. et al. Breast-feeding and diarrheal morbidity. *Pediatrics*, v. 86, p. 774- 882, 1990.

PRENTICE, A. Calcium in pregnancy and lactation. *Annu. Rev. Nutr.*, v.20, p.249-72, 2000.

PRENTICE, A. Micronutrients and the bone mineral content of the mother, fetus and newborn. *J. Nutr.*, v.133, p.1693-1699, 2003.

PRENTICE, A. et al. Biochemical markers of calcium and bone metabolism during 18 months of lactation in Gambian women accustomed to a low calcium intake and in those consuming a calcium supplement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v.83, p.1059-66, 1998.

_____. et al. Calcium requirements of lactating Gambian mothers: effects of a calcium supplement on breast-milk calcium concentration, maternal bone mineral content, and urinary calcium excretion. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.62, p.58–67, 1995.

PRIOR et al. Oral contraceptive use and bone mineral density in premenopausal women: cross-sectional, population based data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ*, v.165, n.8, p.1023-1029, 2001.

PRIOR, J. C. et al. Premenopausal ovariectomy-related bone loss: A randomized, double-blind, one-year trial of conjugated estrogen or medroxyprogesterone acetate. *J. Bone Miner. Res.*, v.12, p.1851-1863, 1997.

RADOMINSKI, S. C. et al. Osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Projeto Diretrizes – Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2002.

RAKOPOULOS, M. et al. Production of parathyroid hormone-related protein by the rat mammary gland in pregnancy and lactation. *Am. J. Physiol.*, v.263, p.E1077–E1085, 1992.

RASMUSSEN, N. et al. Serum ionized calcium and intact parathyroid hormone levels during pregnancy and postpartum. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, v.97, p.857–859, 1990.

RAUCH, F. et al. Urinary excretion of hydroxy-pyridinium cross-links of collagen reflects skeletal growth velocity in normal children. *Exp. Clin. Endocrinol.*, v.102, p.94-97, 1994.

REID, I. R. et al. Determinants of the rate of bone loss in normal postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 79, p.950-954, 1994.

_____; PLANK, L. D.; EVANS, M. C. Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v.75, p.779-782, 1992.

RIGGS, B.L.; KHOSLA, S.; MELTON 3rd, L.J. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr. Rev.*, v.23, p.279–302, 2002.

_____; MELTON, L.J. III. Involutional osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, v.314, p.1676, 1986.

RITCHIE, L.D. et al. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.67, p.693-701, 1998.

RIZZOLI, R.; BONJOUR, J. P. Dietary protein and bone health. *J. Bone Miner. Res.*, v. 19, p.527-531, 2004.

ROJANO-MEJÍA, D. et al. Risk factors and impact on bone mineral density in postmenopausal Mexican mestizo women. *Menopause*, v.18, p.302-306, 2011.

SAADEH, R. et al. Breast-feeding: the technical basis and recommendations for action. Geneva WHO; 1993.

SANTIAGO, R. C.; VITRAL, R. W. F. Métodos de avaliação da densidade mineral óssea e seu emprego na odontologia. *Pesq. Bras. Odontoped. Clin. Integr.*, v. 6, p. 289-294, 2006.

SCHANATZ, P. F. et al. Assessment of postmenopausal women and significant risk factors for osteoporosis. *Obstet. Gynecol. Surv.*, v.65, n.9, p.591-596, 2010.

_____ et al. Effects of age at first pregnancy and breast-feeding on the development of postmenopausal osteoporosis. *Menopause*, v.17, p.1161-1166, 2010.

SEELY, E. W. et al. A prospective study of calciotropic hormones in pregnancy and post partum: reciprocal changes in serum intact parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.176, p.214-217, 1997.

SEKI, K. et al. Calcium-regulating hormones and osteocalcin levels during pregnancy: a longitudinal study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.164, p.1248-1252, 1991.

SHAW, C. K. A epidemiologic study of osteoporosis in Taiwan. *AEP*, v.3, p.264-271, 1993.

SHILBAYEH, S. Prevalence of osteoporosis and reproductive risk factors among Jordanian women: a cross-sectional study. *Osteoporos Int.*, v.14, p.929-940, 2003.

SILVEIRA, I. L. et al. Prevalência de sintomas do climatério em mulheres dos meios rural e urbano no Rio Grande do Norte, Brasil. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v.29, p.415-422, 2007.

SINIGAGLIA, L. et al. Effect of lactation on postmenopausal bone mineral density of the lumbar spine. *J.Reprod. Med.*, v.41, p.439-443, 1996.

SIOKA, C. et al. Age at menarche, age at menopause and duration of fertility as risk factors for osteoporosis. *Climacteric*, v. 13, p.63-71, 2010.

_____ et al. Is osteoporosis in postmenopausal female patients related to previous pregnancies and/or miscarriages? *Climacteric*, v.10, p.381-385, 2007.

SIRIS, E. S. et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch. Intern. Med.*, v.164, p.1108, 2004.

SLEMENDA, C. W. et al. Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *Journal of Bone and Mineral Research*, v.6, p.561-567, 1991.

SMITH, D. M. et al. Genetic factors in determining bone mass. *Journal of Clinical Investigation*, v.52, p.2800, 1973.

SNOW-HARTER, C. et al. Muscle strength as a predictor of bone mineral density in young women. *J. Bone Miner. Res.*, v. 5, p.589, 1990.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DENSITOMETRIA CLÍNICA (SBDens) - Posições Oficiais 2008. *Arq. Bras. Endocrinol Metab.*, v.53, n.1, p.107-112, 2009.

SORNAY-RENDU, E. et al. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J. Bone Miner. Res.*, v.20, p.1813, 2005.

SOWERS, M. et al. Biochemical markers of bone turnover in lactating and nonlactating postpartum women. *J. Clin. Endocrinol Metab.*, v. 80, p.2210-2216, 1995.

_____ et al. Changes in bone density with lactation. *JAMA*, v. 26p, p.3131-3135, 1993.

SOWERS, M. F. Premenopausal reproductive and hormonal characteristics and risk for osteoporosis. In: MARCUS, R.; FELDMAN, D.; KELSY, J. *Osteoporosis*, 2th ed., vol.1, 2001.

_____ et al. Elevated parathyroid hormone-related peptide associated with lactation and bone density loss. *J. Am. Med. Assoc.*, v.276, p.549-554, 1996.

_____ et al. Bone loss in adolescent and adult pregnant women. *Obstetr. Gynecol.*, v.96, p.189-93, 2000.

SOWERS, M. R. et al. Radial bone mineral density in pre- and perimenopausal women: a prospective study of rates and risk factors for loss. *J. Bone Miner. Res.*, v.7, p.647-657, 1992.

SZEJNFELD, V. L. Alterações ósseas: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. In: FERNANDES, C.E. *Menopausa: diagnóstico e tratamento*. 1ªed. São Paulo: Seguimento 2003; 49-9.

SZEJNFELD, V. L. Reumatologia. In: PRADO, F.C; RAMOS, J.; VALLE, J.R.. *Atualização terapêutica*. 20ªed. São Paulo: Artes Médicas 2001; 18: 1434-7.

TUPPURAINEN, M. et al. The effect of gynecological risk factors on lumbar and femoral bone mineral density in peri- and postmenopausal women. *Maturitas*, v.21, p.137-145,1995.

VALDÉS, V; PÉREZ SANCHEZ, A.; LABBOK, M. Manejo Clínico da Lactação. Rio de Janeiro, p.128., 1997.

VARGAS-ZAPATA, C. L. et al. Calcium homeostasis during pregnancy and lactation in Brazilian women with low calcium intakes: a longitudinal study. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.80, p.417-422, 2004.

VICO, L. et al. Contributions of chronological age, age at menarche and menopause and anthropometric parameters to axial and peripheral bone densities. *Osteoporosis Int.*,v.2, p.153-8, 1992.

VICTORA, C. G. et al. Breast-feeding, nutritional status, and other prognostic for dehydration among young children with diarrhoea in Brazil. *Bull WHO*, v. 70, p. 467- 475, 1992.

VIEIRA, J. G. H. Considerações sobre os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo e sua utilidade prática. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*v.43, p.415-422, 1999.

- VON E. E. et al. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting OF Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J. Clin. Epidemiol.*, v.61, p. 344-349, 2008.
- WALKER, A.R.P.; RICHARDSON, B.; WALKER, F. The influence of numerous pregnancies and lactations on bone dimensions in south African bantu and Caucasian mothers. *Clinical Science*, v.42, p.189-196, 1972.
- WARD, K. A.; ADAMS, J. E.; MUGHAL, M. Z. Bone status during adolescence, pregnancy and lactation. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, v.17,p.435–439,2005.
- WARDLAW, G. M. Putting body weight and osteoporosis into perspective. *Am. J. Clin. Nutr.*,v.63,p.433S-436S,1996.
- WATSON, N. R. et al. Bone loss after hysterectomy with ovarian conservation. *Obstet*
- WATTS, N. B. et al. American Association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Guidelines. Endocr Pract.*, v.16 (Suppl 3), 2010.
- _____ et al. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician`s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assesment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *J. Clin. Densitom.*,v.11, p.473-477, 2008.
- WAUGH, E. J. et al. Risk factors for low bone mass in healthy 40–60 year old women: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int.*, v.20,p.1–21, 2009.
- WEAVER, C. M. Calcium. In: BOWMAN, B.A.; RUSSEL, R.M. Eds. *Present knowledge in nutrition*. Washington DC, ILSI, Press. 2001, 273-80.
- WHO STUDY GROUP. Assesment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. 1994 World Health Organ Tech Rep Ser. 843: 1-129.
- WORTHINGTON-ROBERTS, B.; WILLIAMS, S.R. Nutrition in pregnancy and lactation, New York, 6^oed., p. 153, 1997.
- WOSJE, K.S. et al. High bone mass in Hutterite women. *J. Bone Miner. Res.*, v.15, 2000.
- YAZICI, S. et al. The effect of breast-feeding duration on bone mineral density in postmenopausal Turkish women: a population-based study. *Arch. Med. Sci.*, v.7, p.486-492, 2011.
- ZHANG, Y.Y.; LIU, P.Y.; DENG, H.W. The impact of reproductive and menstrual history on bone mineral density in Chinese women. *J. Clin. Densitom.*, v.6 p.289-96, 2003.
- ZHAO, L.J et al. Relationship of obesity with osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*,v.92, p.1640-1646, 2007.

APÊNDICE A: Estratégia de Busca

[1] Termos de busca para AMAMENTAÇÃO em *All Fields* (todo os campos):

#1(Feeding, Breast) OR Feeding, Breast[Text Word]

#2(Breastfeeding) OR Breastfeeding[Text Word]

#3 (Breast Feeding, Exclusive) OR Breast Feeding, Exclusive[Text Word]

#4 (Exclusive Breast Feeding) OR Exclusive Breast Feeding[Text Word]

#5 (Breastfeeding, Exclusive) OR Breastfeeding, Exclusive[Text Word]

#6 (Exclusive Breastfeeding) OR Exclusive Breastfeeding[Text Word]

#7 OR/1-6

[2] Termos de busca para OSSO em *All fields*:

#8 (bone) OR bone[Text Word]

#9 (bones) OR bones[Text Word]

#10 (osteoporoses) OR osteoporoses[Text Word]

#11 (osteoporosis) OR osteoporosis[Text Word]

#12 (Perimenopausal Bone Loss) OR Perimenopausal Bone Loss[Text Word]

#13(Osteoporosis, Post-Menopausal) OR Osteoporosis, Post-Menopausal[Text Word]

#14(Osteoporoses, Post-Menopausal) OR Osteoporoses, Post-Menopausal[Text Word]

#15(Osteoporosis, Post Menopausal) OR Osteoporosis, Post Menopausal[Text Word]

#16(Post-Menopausal Osteoporoses) OR Post-Menopausal Osteoporoses[Text Word]

#17 (Post-Menopausal Osteoporosis) OR Post-Menopausal Osteoporosis[Text Word]

#18 (Postmenopausal Bone Loss) OR Postmenopausal Bone Loss[Text Word]

#19 (Postmenopausal Osteoporosis) OR Postmenopausal Osteoporosis[Text Word]

#20(Osteoporoses, Postmenopausal) OR Osteoporoses, Postmenopausal[Text Word]

#21 (Postmenopausal Osteoporoses) OR Postmenopausal Osteoporoses[Text Word]

#22 (Bone Loss, Perimenopausal) OR Bone Loss, Perimenopausal[Text Word]

#23 (Bone Losses, Perimenopausal) OR Bone Losses, Perimenopausal[Text Word]

#24 (Perimenopausal Bone Losses) OR Perimenopausal Bone Losses[Text Word]

#25 (Bone Loss, Postmenopausal) OR Bone Loss, Postmenopausal[Text Word]

27 (Postmenopausal Bone Losses) OR Postmenopausal Bone Losses[Text Word]

#28 (osteopenia) OR osteopenia[Text Word]

#29 (osteopenias) OR osteopenias[Text Word]

#30 (Metabolic Bone Diseases) OR Metabolic Bone Diseases[Text Word]

#31(Bone Disease, Metabolic) OR Bone Disease, Metabolic[Text Word]

#32 (Disease, Metabolic Bone) OR Disease, Metabolic Bone[Text Word]

33 (Diseases, Metabolic Bone) OR Diseases, Metabolic Bone[Text Word]

34 (Metabolic Bone Disease) OR Metabolic Bone Disease[Text Word]

35 OR/8-34

[3] Termos de busca para PÓS-MENOPAUSA em *All fields*:

#36 (Post-Menopause) OR Post-Menopause[Text Word]

#37 (Post Menopause) OR Post Menopause[Text Word]

#38 (Post-Menopauses) OR Post-Menopauses[Text Word]

#39 (Postmenopausal Period) OR Postmenopausal Period[Text Word]

#40 (Period, Postmenopausal) OR Period, Postmenopausal[Text Word]

#41 (Post-menopausal Period) OR Post-menopausal Period[Text Word]

42 (Period, Post-menopausal) OR Period, Post-menopausal[Text Word]

43 (Post menopausal Period) OR Post menopausal Period[Text Word]

44 OR/36-43

[4] Termos de busca para AMAMENTAÇÃO e OSSO E PÓS-MENOPAUSA:

#45 #7 AND #35 AND #44

APÊNDICE B: Formulário para extração de dados

FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DOS DADOS	
INFORMAÇÕES GERAIS	
Primeiro autor	
Local do estudo	
Desenho de estudo	
AMOSTRA	
Tamanho	
Faixa etária	
Etnia/raça	
VARIÁVEIS MENSURADAS	
Forma que mensurou história da lactação	
Tempo médio de lactação observado pelo estudo	
Outras variáveis de risco consideradas	
Confundidoras	
RESULTADOS	
Avaliação final da relação amamentação e densidade mineral óssea	

APÊNDICE C: Escala de avaliação da qualidade para estudos seccionais

	Descrição	Julgamento dos revisores
MÉTODOS		
População do estudo		
Critérios de elegibilidade dos participantes	Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes	Sim – especificou elegibilidade e seleção Não – não forneceu informações Não claro – informação insuficiente
Etnia	Especifica etnia da população estudada	Sim – especificou etnia da população Não – não forneceu informações Não claro – informação insuficiente
Variáveis	Definir claramente todos os desfechos, as exposições, os preditores, potenciais fatores de confusão e modificadores de efeito; Fornece método de diagnóstico, se aplicável.	Sim – especificou as diferentes variáveis Não – não forneceu informações Não claro – informação insuficiente
Fontes de dados/ Mensuração		
Aferiu duração total do período de lactação?	Definiu claramente de que forma; Considerou o tempo de lactação	Sim – considerou o tempo total de lactação vivido Não – não considerou o tempo Não claro – informação insuficiente
Questionou:		
1) Amamentação exclusiva		
2) Idade gestacional		
3) Tempo entre as gestações		
4) Ocorrência de gestação gemelar		
5) Hábito de fumo/álcool		Sim – houve consideração a variável
6) Anos desde a menopausa		Não – não considerou
7) Prática de atividade física		Não claro – informação insuficiente
8) Uso de terapia de reposição hormonal		
9) Consumo de cálcio/suplementação		
10) Medicamentos que afetam saúde óssea		
Métodos estatísticos	Especifica todos os métodos estatísticos utilizados e se eles atenderam aos objetivos definidos; Utiliza métodos de controle para confundimento	Sim – especificou os métodos e quanto a suficiência para atender aos objetivos Não – não forneceu informações Não claro – informação insuficiente
Tamanho do estudo	O tamanho da amostra foi suficientemente grande	Sim – número grande de participantes Não – número pequeno de participantes Não claro – informação insuficiente
RESULTADOS		
População do estudo	Coloca o número de indivíduos em cada estágio do estudo – n° de elegíveis, n° de incluídos, n° completaram e fizeram parte da análise; Fornece as informações separadamente para expostos e não-expostos	Sim – descreve os participantes em cada etapa do estudo Não – não fornece n° dos participantes por etapa Não claro – informação insuficiente
Dados descritivos	Fornecer características da população de estudo (dados demográficos, clínicos e sociais) e informações sobre exposições e possíveis fatores de confusão	Sim – fornece características da população de estudo Não – não caracteriza a população Não claro – informação insuficiente
Resultados	Apresenta o resultado chave do estudo assim como os resultados relevantes para seus objetivos	Sim – apresentou o resultado chave e os principais achados Não – informação não fornecida Não claro – informação insuficiente
DISCUSSÃO		
Limitações	Discute as limitações do estudo e faz considerações sobre fontes de potenciais vieses e imprecisões, assim como considera a magnitude do viés para o estudo	Sim – forneceu orientações de cuidados com a interpretação dos resultados Não – não forneceu informações Não claro – informação insuficiente
Generabilidade	Discute a generabilidade dos resultados do estudo	Sim – discute a generabilidade dos achados Não – não discute generabilidade Não claro – informação insuficiente

Adaptado de Von et al, 2008.

APÊNDICE D: Artigos excluídos com razões

Referência (Local do estudo)	População	Idade (anos)	Razão para exclusão
Shaw, 1993 (China)	404 (266 mulheres posmenopausadas)	15-83	Não apresenta dados isolados para mulheres na pós-menopausa
Tuppurainen et al, 1995 (Finlândia)	1605 (1178 posmenopausadas)	47-56	Não apresenta dados isolados para mulheres na pós-menopausa
Shilbayed S, 2003 (Jordânia)	400	19-85	Não apresenta dados isolados para mulheres na pós-menopausa
Chowdhury et al, 2002 (Bangladesh)	400	20-81	Não apresenta dados isolados para mulheres na pós-menopausa
Garcia et al, 1999 (Espanha)	255 (119 posmenopausadas)	20-80	Utiliza um indicador (variável) para predizer o estado da massa óssea que é uma medida por meio de ultrasson. Não avaliação de fato
Aksakal et al, 2008 (Turquia)	105 (18 posmenopausadas)	40-60	Não apresenta dados isolados para mulheres na pós-menopausa
Walker et al, 1972 (África)	59	30-44	Utiliza radiografia como método de avaliação
Anesto et al, 2005 (Havana)	244	55-69	Utiliza um índice de qualidade óssea