

Principais Causas de Diminuição da Massa Óssea em Mulheres na Pré-Menopausa Encaminhadas ao Ambulatório de Doenças Ósteo-Metabólicas de Um Hospital Terciário de Curitiba

*Elisangela R. Cubas
Anke Boeving
Cristina Marcatto
Carlos M. Correa dos Santos
Victória C.Z. Borba
Carolina A.M. Kulak*

*Serviço de Endocrinologia e
Metabologia do Hospital de
Clínicas da Universidade
Federal do Paraná (SEMPR),
Curitiba, PR.*

*Recebido em 04/06/05
Revisado em 11/10/05 e 31/01/06
Aceito em 28/04/06*

RESUMO

Selecionamos mulheres pré-menopausadas com redução da DMO encaminhadas ao ambulatório de Metabolismo Ósseo do Hospital de Clínicas da UFPR, com o objetivo de definirmos o perfil destas pacientes em relação aos fatores de risco e prováveis causas secundárias de osteoporose. Trinta e quatro mulheres foram estudadas (19-48 anos). Em 29 pacientes (85,3%) a coluna lombar estava acometida, 8 (23,5%) apresentaram Z-score < -2,5 e 21 (61,8%) Z-score entre -1,0 e -2,5. Vinte pacientes (58,8%) apresentaram redução da DMO em fêmur, 2 (6,2%) com Z-score < -2,5 e 18 (56,2%) com Z-score entre -1,0 e -2,5. Causa secundária foi identificada em 26 pacientes (76,5%). Este estudo demonstra que a realização de densitometria óssea é importante em mulheres na pré-menopausa com fatores de risco para redução da massa óssea, uma vez que permite o início precoce do tratamento e a prevenção das complicações relacionadas. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/5:914-919**)

Descritores: Osteoporose; Mulheres jovens; Pré-menopausa; Osteoporose secundária; Fatores de risco

ABSTRACT

Main Causes of Low Bone Mass in Premenopausal Women Referred to a Metabolic Bone Clinic of Curitiba.

We conducted a chart review of premenopausal women with low bone mineral density referred to the Metabolic Bone Clinic of Federal University of Paraná, to determine the outline of these patients regarding their risk factors and secondary causes of osteoporosis. Thirty-four women (19-48 years old) were evaluated. Twenty nine (85.3%) patients presented a low bone mineral density (BMD) in lumbar spine, 8 (23.5%) had Z-score < -2.5 and 21 (61.8%) had Z-score between -1.0 and -2.5. Twenty patients (58.8%) had a low bone mass in total femur, 2 (6.2%) with Z-score < -2.5 and 18 (56.2%) with Z-score between -1.0 and -2.5. A secondary cause could be identified in 26 patients (76.5%). This study shows that DMO is important in premenopausal women with risk factors of low BMD because it leads to the best treatment option and follow-up. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/5:914-919**)

Keywords: Osteoporosis; Premenopausal; Secondary osteoporosis; Risk factors

AOSTEOPOROSE É ATUALMENTE definida como uma doença esquelética caracterizada por comprometimento da resistência óssea e maior predisposição a fraturas (1). Nos Estados Unidos, ocorrem aproximadamente 1,5 milhões de fraturas osteoporóticas ao ano, com grande impacto na morbi-mortalidade global (2). A osteoporose primária refere-se à perda de massa óssea resultante do processo normal de envelhecimento, na qual a deficiência estrogênica é o principal fator etiológico. Já a osteoporose

secundária, por sua vez, relaciona-se a uma vasta lista de enfermidades e drogas implicadas na gênese ou exacerbação da doença (3). Neste caso, pode ocorrer interferência na obtenção do pico de massa óssea durante a infância e adolescência ou perda óssea acelerada em qualquer fase da vida adulta.

A grande maioria dos indivíduos acometidos são mulheres na pós-menopausa; entretanto, homens e mulheres jovens também podem apresentar osteoporose. Nesta população específica, a osteoporose secundária prevalece, ou seja, freqüentemente uma etiologia é identificada (3,4). No entanto, há um subgrupo de pacientes no qual nenhuma causa secundária pode ser determinada, sendo então classificados como portadores de osteoporose idiopática (4-7). Em um estudo epidemiológico realizado em uma população de indivíduos jovens com fraturas, apenas 9% dos pacientes foram considerados como portadores de “osteoporose idiopática verdadeira” (5).

O presente estudo tem como objetivo analisar um grupo de mulheres jovens pré-menopausadas com redução da densidade mineral óssea, atendidas no Ambulatório Multidisciplinar de Metabolismo Ósseo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, procurando definir o perfil destas pacientes em relação aos fatores de risco e prováveis causas secundárias de osteoporose.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo avaliando os prontuários de pacientes encaminhadas com diagnóstico de baixa massa óssea ao Ambulatório de Metabolismo Ósseo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) no período de 2000 a 2004. Dos 430 pacientes, foram selecionadas as mulheres pré-menopausadas com idade ≤ 48 anos, as quais apresentavam uma redução da densidade mineral óssea (DMO), ou seja, Z-score $< -1,0$ desvio-padrão, em pelo menos um dos sítios analisados (coluna lombar e fêmur total).

A medida da DMO em todas as pacientes foi realizada por um método de absorptiometria por dupla fonte de raios-X (DXA), em um aparelho Hologic QDR1000W (Hologic, Inc., Bedford, MA), cujo coeficiente de variação é de 0,46 na coluna lombar e 0,57 no fêmur. Foram avaliados os valores absolutos da DMO, bem como os valores do Z-score, que é atualmente recomendado pela Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (8) (ISCD) e pela Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens), de acordo com o último consenso (9). O Z-score baseia-se na comparação do exame obtido com a DMO de mulheres na mesma

faixa etária, sendo considerada osteopenia quando $< -1,0$ e osteoporose quando $< -2,5$ desvios-padrões da média fornecida entre adultos jovens.

Os dados coletados a partir de um questionário padronizado, realizado na primeira consulta, incluíam história mórbida atual e pregressa, história ginecológica e obstétrica, fatores de risco para osteoporose (consumo de cálcio e cafeína, grau de atividade física, alcoolismo e tabagismo), história pessoal de fraturas, história familiar de osteoporose e medicações em uso atual e passado.

A ingestão média diária de cálcio foi baseada nas informações dos pacientes quanto ao consumo de leite e derivados. Considerou-se ingestão baixa o consumo diário de 0-1 fonte de cálcio (< 400 mg/dia), ingestão moderada o consumo de 2-3 fontes de cálcio (400-800 mg/dia) e ingestão adequada o consumo superior a 4 fontes de cálcio (> 800 mg/dia). O consumo diário de cafeína foi classificado como baixo (< 200 mg), moderado (200-400 mg) ou alto (> 400 mg) (4). Determinou-se como consumo de álcool positivo a ingestão de uma ou mais doses diárias de bebida alcoólica. O tabagismo positivo foi classificado em atual e progresso, conforme relato das pacientes. A atividade física foi definida como regular, quando realizada 2 ou mais vezes por semana.

Foi considerada história familiar positiva a presença de avós, pais ou irmãos com diagnóstico de osteoporose, antecedentes de fraturas atraumáticas (fraturas por fragilidade, excluindo as fraturas decorrentes de acidentes ou grandes quedas) ou presença de cifose torácica. O índice de massa corpórea (IMC), definido como peso dividido pela estatura ao quadrado, foi considerado como fator de risco quando inferior a 19 kg/m^2 .

Foram analisados os exames laboratoriais rotineiramente realizados após a primeira consulta tais como: cálcio total, fósforo, fosfatase alcalina, creatinina, PTH intacto e calciúria de 24 horas, sendo os mesmos dosados segundo a rotina do laboratório de análises clínicas do nosso hospital. Eventualmente foram realizadas outras dosagens laboratoriais de acordo com o quadro clínico apresentado.

RESULTADOS

Características dos pacientes

Dos 430 pacientes encaminhados ao ambulatório de metabolismo ósseo do Hospital de Clínicas da UFPR, 370 (86%) são mulheres, sendo que 34 (9,2%) estavam na pré-menopausa e apresentavam redução da densidade mineral óssea. A mediana de idade foi de 34 anos (19 a 48 anos) e 85,9% da raça branca (tabela 1).

Tabela 1. Características clínicas e fatores de risco.

Características	Pacientes (n= 34)
Idade (anos)*	34,6 ± 9,2 (19 a 48)
IMC (kg/m ²)*	21,9 ± 4,4 (17,2 a 37,5)
História de fratura (%)	9 (26,5%)
Tabagismo atual ou progressivo (%)	10 (29,4%)
Etilismo (%)	1 (2,9%)
Sedentarismo (%)	21 (61,8%)
Ingestão baixa de cálcio (< 400 mg/d) (%)	20 (58,8%)
Ingestão alta de cafeína (> 400 mg/d) (%)	2 (5,9%)
História familiar de osteoporose (%)	8 (23,5%)

* Valores são média ± DP

Fatores de risco para osteoporose

A história familiar positiva para osteoporose foi relatada por 8 pacientes (23,5%). A ingestão diária de cálcio foi considerada baixa em 58,8% das pacientes, moderada em 38,2% e alta em 5,9%. Somente duas pacientes consumiam mais do que 400 mg de cafeína ao dia. Uma paciente (2,9%) apresentava história de etilismo. Quatro (11,8%) eram tabagistas, com um consumo médio de 8,5 (4 a 15) cigarros/dia e 6 pacientes (17,6%) apresentavam história progressiva de tabagismo. Vinte e uma pacientes (61,7%) não praticavam nenhum tipo de atividade física regularmente. O índice de massa corporal médio foi de 21,86 ± 4,36 kg/m², sendo que 12 (35,3%) pacientes apresentavam IMC abaixo de 19 kg/m² (tabela 1).

História ginecológica e obstétrica

A idade média da menarca entre as pacientes avaliadas foi de 14,43 ± 3,15 anos (12 a 25 anos). Em relação ao ciclo menstrual, foi observado que 5 pacientes (14,7%) apresentavam amenorréia primária, das quais 3 (8,8%) menstruaram após estímulo hormonal. Três pacientes (8,8%) apresentavam amenorréia secundária e 2 (5,9%) apresentavam ciclos menstruais irregulares com história de curtos períodos de amenorréia. Nove pacientes (26,5%) utilizavam anticoncepcional hormonal oral regularmente, 4 (11,8%) com objetivo de reposição hormonal e 5 (14,7%) com finalidade anticoncepcional.

Densitometria óssea e exames laboratoriais

A média do valor absoluto da coluna lombar e fêmur total foi de 0,839 ± 0,102 g/cm² e 0,780 ± 0,119 g/cm², respectivamente.

A coluna lombar estava acometida em 29 pacientes (85,3%), sendo que 8 (23,5%) apresentavam Z-score compatível com osteoporose e 21 (61,8%), compatível com osteopenia. Vinte pacientes (58,8%) apresentavam redução da DMO em fêmur, sendo 2 (6,2%) com Z-score < -2,5 e 18 (56,2%) com Z-score

entre -1,0 e -2,5. Em 17 pacientes (50%) a densidade mineral óssea encontrava-se reduzida nos dois sítios anatômicos (tabela 2).

Os resultados das dosagens laboratoriais se encontram na tabela 3.

Causas de redução da DMO

Em 26 pacientes (76,5%) foi possível identificar, através dos dados disponíveis, uma provável causa secundária para redução da massa óssea (tabela 4).

Observou-se a ocorrência de associação de dois ou mais fatores causais em 9 pacientes (34,6%), sendo mais comum a associação do uso de glicocorticóides e doenças crônicas (88,8%).

Em oito pacientes (23,5%), apesar de uma causa secundária para redução da DMO não ter sido definida, fatores de risco para osteoporose estavam presentes na história clínica. Os fatores de risco identificados foram tabagismo (1), baixa ingestão de cálcio (5), sedentarismo (4) e história familiar (2).

Antecedentes de fraturas

Nove pacientes (26,4%) relataram antecedentes de fraturas atraumáticas, sendo 3 (33,3%) em punho, 2 (22,2%) em fêmur, 2 (22,2%) em antebraço, 1 (11,1%) em coluna torácica e 1 (11,1%) em calcâneo. Todas as pacientes, com exceção de uma, apresentaram uma causa secundária de osteoporose identificada: uso crônico de glicocorticóides (2), uso crônico de anticonvulsivante (1), hiperparatireoidismo primário (1), hiperparatireoidismo secundário (1), hipertireoidismo (1), doença celíaca (1), mieloma múltiplo (1). O IMC médio destas pacientes foi de 21,5, o qual não diferiu das pacientes que não fraturaram. A média da DMO entre as pacientes que sofreram fraturas foi de 0,799 g/cm² em fêmur e 0,798 g/cm² em coluna lombar, enquanto no grupo que não fraturou foi 0,783 g/cm² e 0,859 g/cm², respectivamente. Osteoporose em coluna lombar estava presente em 45% dos casos.

Tabela 2. Média da densidade mineral óssea.

	Coluna lombar (L1-L4)	Fêmur total
g/cm ² *	0,839 ± 0,102	0,780 ± 0,119
Z-score *	-1,738 ± 0,956 (0,1 a -3,5)	-1,202 ± 1,01 (0,2 a -4,0)

* Valores são média ± DP

Tabela 3. Dosagens laboratoriais.

	Pacientes (n= 34)	Valor normal
Cálcio (mg/dl) *	9,2 ± 0,6	8,6-10,0 mg/dl
Fósforo (mg/dl) *	3,6 ± 0,7	2,7-4,5 mg/dl
Fosfatase alcalina (U/l) *	179,0 ± 72,7	25,0-100,0 U/l
PTH (pg/ml) *	63,9 ± 37,8	12,0-72,0 pg/ml
Cálcio na urina 24 horas (mg/g) *	137,5 ± 92,5	4,0 mg/Kg
Creatinina (mg/dl) *	0,7 ± 0,9	0,5-1,0 mg/dl

* Valores são mediana ± DP

Tabela 4. Causas de perda óssea em 34 mulheres na pré-menopausa.

Fator Etiológico	Pacientes (n= 34)
Glicocorticóides	11 (32,3%)
Hipogonadismo	9 (26,5%)
Associação de fatores	9 (26,5%)
Sem causa definida	8 (23,5%)
Hiperparatireoidismo primário	4 (11,8%)
Doenças gastrointestinais *	4 (11,8%)
Doenças genéticas **	3 (8,8%)
Hiperparatireoidismo secundário ***	3 (8,8%)
Antiepilépticos	3 (8,8%)
Imunossupressores ****	3 (8,8%)
Diabetes mellitus tipo 1	2 (5,9%)
Hipertireoidismo	2 (5,9%)
Lupus eritematoso sistêmico	2 (5,9%)
Artrite reumatóide	1 (2,9%)
Artrite psoriásica	1 (2,9%)
Mieloma múltiplo	1 (2,9%)
Hipopituitarismo	1 (2,9%)
Hepatite auto-imune	1 (2,9%)

* Doenças gastrintestinais: síndromes disabsortivas, doença inflamatória intestinal

** Doenças genéticas: Síndrome de Weber-Christian

*** Hiperparatireoidismo secundário: deficiência de Vitamina D, insuficiência renal crônica

**** Imunossupressores: metrotexate, tacrolimus

DISCUSSÃO

Todas as pacientes avaliadas neste estudo retrospectivo foram encaminhadas para atendimento terciário no ambulatório de metabolismo ósseo, sendo que 76,4% apresentavam uma causa secundária para a diminuição da massa óssea justificando a realização de DMO neste grupo específico de pacientes. A literatura demonstra que a prevalência de osteoporose secundária varia de acordo com a população em estudo, chegando a 64% entre os homens (10), 53% em mulheres na pré-menopausa em atendimento terciário (4) e em até 90% em jovens com história de fraturas (5). Diversas causas

secundárias foram identificadas entre as nossas pacientes (tabela 4), sendo a causa mais comum o uso crônico de glicocorticóides, fato este semelhante a outros estudos (4,5). Além disto, observamos uma associação de etiologias, levando a uma somatória de efeitos deletérios sobre o esqueleto. A associação mais comumente encontrada foi o uso crônico de glicocorticóide associado a uma doença crônica de base. O hipogonadismo veio em segundo lugar demonstrando a importância dos hormônios sexuais na formação e manutenção do pico de massa óssea, evidenciando que não somente na menopausa ocorre perda óssea, mas em qualquer fase da vida onde o hipoestrogenismo ocorra por um período

maior ou igual a 3 meses. Rubin e cols. (11) demonstraram que mulheres jovens com osteoporose idiopática apresentam uma diminuição dos níveis de estradiol livre na fase folicular quando comparado ao grupo controle pareado por idade e IMC. Esta diminuição do estradiol foi anteriormente relatada por Sowers e cols. em um grupo de mulheres jovens, pré-menopausadas e com osteoporose de fêmur sem etiologia definida (12).

Em um subgrupo de pacientes, nas quais foi realizado DMO por fazerem parte de grupos controle de outros estudos realizados em nosso serviço, nenhuma causa secundária foi identificada pela avaliação inicial. Entretanto, fatores de risco para osteoporose estavam presentes na história clínica.

Em relação aos fatores de risco para osteoporose, os mais encontrados no nosso grupo foram uma baixa ingestão de cálcio (54,3%) e o sedentarismo (60%). A história familiar, considerada um fator de risco importante, foi relatada por somente 26,4% das pacientes, diferente de um estudo com mulheres jovens americanas, onde 71% relataram apresentar mães ou avós portadoras de osteoporose (4). Acreditamos que esta discrepância dos nossos dados em relação à literatura talvez se deva ao fato de que as mães ou avós das nossas pacientes não tiveram acesso ao exame de densitometria óssea e aquelas pacientes que relataram história positiva de osteoporose se basearam principalmente em antecedentes de fraturas. A identificação dos fatores de risco para osteoporose na história clínica é de suma importância, podendo muitas vezes a associação destes justificar a diminuição da massa óssea, sugerindo uma interferência destes fatores na aquisição do pico de massa óssea e manutenção da mesma. Os fatores relacionados ao estilo de vida são responsáveis por até 20% de variação na obtenção do pico de massa óssea, enquanto a genética contribui em até 70% (13-15). Em indivíduos jovens, apenas uma mudança nos hábitos de vida, como uma dieta rica em cálcio e atividade física regular, podem resultar em aumento da densidade mineral óssea (DMO), enquanto o tabagismo pode interferir negativamente na aquisição do pico de massa óssea (1,13).

Existe uma discussão sobre a real indicação do exame de densitometria óssea em mulheres jovens, entretanto os novos conceitos da *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) e da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDENS) preconizam o exame para todas as mulheres jovens com causa secundária de osteoporose ou com história familiar de fratura osteoporótica (8). Além disso, estas sociedades atualmente recomendam o uso de escore Z para o diagnóstico de osteoporose nas mulheres na pré-menopausa.

Um subgrupo de 9 mulheres relatou fraturas atraumáticas, sugerindo que, além da diminuição da densidade óssea, outros fatores podem estar alterando a resistência óssea nestas pacientes, contribuindo para o aumento do risco de fraturas. A literatura tem alertado que existe um risco aumentado de fraturas na pós-menopausa para aquelas mulheres que apresentaram fraturas no período pré-menopausa, sendo considerado um fator de risco independente da DMO (17). Diferente das pacientes com osteopenia e com densidade óssea estável, onde o risco de fraturas absoluto em curto prazo é baixo (18).

Por tratar-se de um estudo retrospectivo, há limitações para a interpretação dos resultados. Entretanto, acreditamos que como este grupo de mulheres jovens pré-menopausadas com diminuição da densidade óssea, outras pacientes também possam se beneficiar de um diagnóstico e tratamento precoces, uma vez que isto tem contribuído para que estas mulheres apresentem mudanças no estilo de vida, como o aumento da ingestão de cálcio, atividade física e exposição ao sol, prevenindo a perda óssea e levando, em alguns casos, a um aumento da massa óssea (13).

Futuros estudos devem, no entanto, ser realizados para melhor definir as indicações de se realizar uma avaliação da densidade mineral óssea em mulheres jovens, bem como para definir uma melhor abordagem diagnóstica e terapêutica nesta faixa etária.

REFERÊNCIAS

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. **JAMA** 2001;285:785-95.
2. Riggs BL, Melton III LJ. The worldwide problem of osteoporosis: Insights afforded by epidemiology. **Bone** 1995;17(5 suppl.):505S-11.
3. Mulder JE, Kulak CAM, Shane E. Secondary osteoporosis. In: Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP (eds). **Dynamics of bone and cartilage metabolism**. Academic Press 1999. pp. 527-45.
4. Kulak CAM, Schussheim DH, McMahon DJ, Kurland E, Silverberg SJ, Siris ES, et al. Osteoporosis and low bone mass in premenopausal and perimenopausal women. **Endocr Pract** 2000;6:296-304.
5. Khosla S, Lufkin SF, Hodgson LA, Fitzpatrick KLA, Melton III LJ. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. **Bone** 1994;15:551-5.
6. Darby AJ, Meunier PJ. Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in idiopathic osteoporosis. **Calcif Tissue Int** 1981;33:199-204.
7. Kurand ES, Rosen CJ, Cosman F, McMahon D, Chan F, Shane E, et al. Insulin-like growth factor I in men with idiopathic osteoporosis. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:2799-805.

8. Khan AA, Bachrach L, Brown JP, Hanley DA, Josse RG, Kendler DL, et al; Canadian Panel of the International Society of Clinical Densitometry. Standards and guidelines for performing central dual-energy x-ray absorptiometry in premenopausal women, men, and children. **J Clin Densitom** 2004;7(1):51-64.
9. Consenso Brasileiro em Densitometria Clínica. Disponível em: <<http://www.sbdens.org.br>>. Acessado em Setembro 2003.
10. Harper KD, Weber TJ. Secondary osteoporosis: Diagnostic considerations. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1998;27:325-48.
11. Rubin MR, Schussheim DH, Kulak CAM, Kurland ES, Rosen CJ, Bilezikian JP, et al. Idiopathic osteoporosis in premenopausal women. **Osteoporos Int** 2005;16(5):526-33.
12. Sowers M, Randolph JF Jr., Crutchfield M, Jannausch ML, Shapiro B, Zhang B, et al. Urinary ovarian and gonadotropin hormone levels in premenopausal women with low bone mass. **J Bone Miner Res** 1998;13:1191-202.
13. Jamal SA, Ridout R, Chase C, Fielding L, Rubin LA, Hawker GA. Bone mineral density testing and osteoporosis education improve lifestyle behaviors in premenopausal women: A prospective study. **J Bone Miner Res** 1999;14(12):2143-9.
14. Harris SS, Patel MS, Cole DE, Dawson-Hughes B. Associations of the collagen type I alpha1 Sp1 polymorphism with five-year rates of bone loss in older adults. **Calcif Tissue Int** 2000;66:268-71.
15. McGuigan FEA, Murray L, Gallagher A, Davey-Smith G, Neville C, Van't Hof R, et al. Genetic and environment determinants of peak bone mass in young men and women. **J Bone Miner Res** 2002;17(7):1273-9.
16. Rubin LA, Hawker GA, Pettekova V, Fielding L, Ridout R, Cole DE. Determinants of peak bone mass: Clinical and genetic analyses in a young female Canadian cohort. **J Bone Miner Res** 1999;14:633-43.
17. Hosmer WD, Genant HK, Browner WS. Fractures before menopause: A red flag for physicians. **Osteoporos Int** 2002;13(4):337-41.
18. Lewiecki EM. Low bone mineral density in premenopausal women. **South Med J** 2004;97(6):544-50.

Endereço para correspondência:

Carolina A. Moreira Kulak
Rua Padre Camargo 262
80060-240 Curitiba, PR
Fax: (41) 3264-2338
E-mail: kulakjc@uol.com.br