

**SILVAL FERNANDO CARDOSO ZABAGLIA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O PERFIL LIPÍDICO E A  
DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM MULHERES  
MENOPAUSADAS**

DISSERTAÇÃO APRESENTADA À FACULDADE  
DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE CAMPINAS PARA OBTENÇÃO DO  
TÍTULO DE MESTRE EM MEDICINA: ÁREA DE  
TOCOGINECOLOGIA.

**ORIENTADOR: PROF. DR. AARÃO MENDES PINTO NETO**

UNICAMP

1996

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

1996

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
V.	
TOMES	30172
PROCC	281197
PREC.	R\$ 11,00
DATA	15-05-97
N.º CPD	

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

CM-00097694-4

Z 1a

Zabaglia, Silval Fernando Cardoso

Associação entre o perfil lipídico e a densidade mineral óssea em mulheres menopausadas / Silval Fernando Cardoso Zabaglia. Campinas, S.P.: [s.n.], 1996.

Orientador: Aarão Mendes Pinto Neto

Tese (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Menopausa. 2. Osteoporose. 3. Sistema cardiovascular - doenças. I. Aarão Mendes Pinto Neto. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

**Bacharelado em Farmácia da Universidade de Marília**

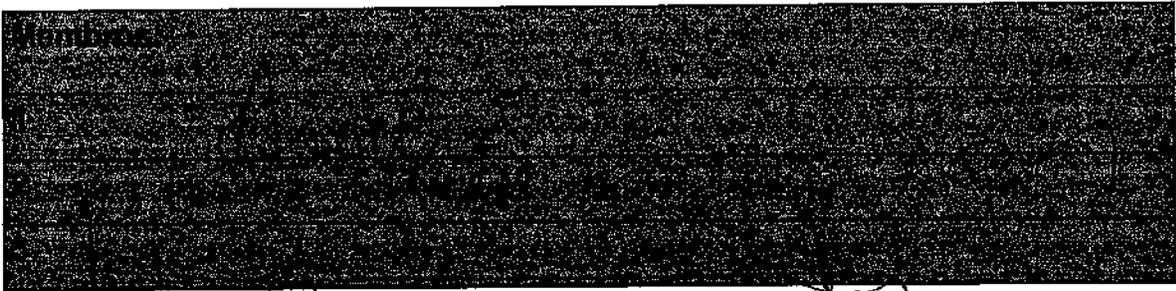
**Aluno: Silval Fernando Cardoso Zabaglia**

---

**Orientador: Prof. Dr. Aarão Mendes Pinto Neto**

---

**Nome:**



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



***DEDICATÓRIA***

---

---

Aos meus pais e à minha avó, pela colaboração, incentivo e carinho sempre presentes.

A Andréa, minha querida esposa, companheira de todos os momentos, pelo amor e dedicação constantes.

## ***AGRADECIMENTOS***

---

---

Ao Prof. Dr. Aarão Mendes Pinto Neto, Orientador e Amigo, com quem tenho o privilégio de conviver desde os tempos da graduação, mostrando-me que não é somente um grande médico e professor, mas também um homem sincero, humano e sensível. Exemplo de dedicação à vida acadêmica e a um pós-graduando.

Ao Prof. Dr. Cesar Eduardo Fernandes e ao Prof. Dr. Eduardo Lane, por terem aceitado participar da Banca Examinadora.

Ao Prof. Dr. José Guilherme Cecatti, pelas discussões proveitosas, estímulos, sugestões e participação na Banca Examinadora.

À Profa. Dra. Lúcia Helena S. Costa Paiva, exemplo de competência, pelo estímulo e amizade sempre presentes.

À Dra. Adriana Orcesi Pedro, pelo incentivo e amizade

Aos amigos, Dr. Marcos Antônio Perrotti, Dr. José Roberto Salina, Dr. José Alaércio de Lima Júnior e Dr. Milton Roberto Marchi de Oliveira, pelo apoio e amizade.

Aos estatísticos da Comissão de Pesquisa FCM-UNICAMP, Márcia A. Ciol, Eliane Guelli e Hélio José de Abreu, pelo apoio técnico e colaboração.

Aos funcionários da ASTEC, pela revisão final deste trabalho.

Ao Klésio Divino Palhares, pela colaboração prestada.

Às Enfermeiras e funcionárias do Ambulatório de Menopausa, pela colaboração.

Às pacientes, meu sincero agradecimento.

***SIGLAS E ABREVIATURAS***

---

---

## **SIGLAS E ABREVIATURAS**

% - Porcentagem

ANOVA - Analysis of variance

CAISM - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher

Curva R.O.C. - Receiver Operator Characteristic Curve

DCV - Doença cardiovascular

DMO - Densidade mineral óssea

DP - Desvio padrão

DTG - Departamento de Tocoginecologia

g/cm<sup>2</sup> - Gramas por centímetro quadrado

HC - Hospital das Clínicas

HDL - High Density Lipoprotein - Lipoproteína de Alta Densidade

L2 - Segunda vértebra lombar

L4 - Quarta vértebra lombar

LDL - Low Density Lipoprotein - Lipoproteína de Baixa Densidade

mg% - Miligramas por cento

ml - Mililitros

N - Número de casos

PTH - Hormônio paratireoídiano

SPSS/PC+ - Statistical Package for Social Sciences fo Personal Computer

UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas

VLDL - Very Low Density Lipoprotein - Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

X - Média

# SUMÁRIO

	Pag
RESUMO	
1 - INTRODUÇÃO .....	1
2 - OBJETIVOS .....	17
2.1 - OBJETIVO GERAL .....	17
2.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	17
3 - HIPÓTESES .....	18
4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS .....	19
4.1. DESENHO DO ESTUDO .....	19
4.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	20
4.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	20
4.4. CRITÉRIO DE DESCONTINUAÇÃO .....	20
4.5. TAMANHO DA AMOSTRA .....	20
4.6. VARIÁVEIS .....	21
4.7. COLETA DE DADOS .....	24
4.8. PROCESSAMENTO DE DADOS .....	24
4.9 - ANÁLISE DOS DADOS .....	25
4.10 - ASPECTOS ÉTICOS .....	27
5. RESULTADOS .....	29
5.1. CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES ESTUDADAS .....	29
5.2. ASSOCIAÇÃO ENTRE PERFIL LIPÍDICO E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA .....	36
5.3. INDICADORES DO PERFIL LIPÍDICO RELACIONADOS À DENSIDADE MINERAL ÓSSEA NO FÊMUR E COLUNA LOMBAR .....	41
6 - DISCUSSÃO .....	57
7 - CONCLUSÕES .....	71
8 - ANEXOS .....	73
9 - SUMMARY .....	79
10 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	80

***RESUMO***

---

---

## RESUMO

O objetivo desse estudo foi avaliar a possível associação entre algumas variáveis do perfil lipídico e a densidade mineral óssea e se estas variáveis poderiam ser usadas como indicadores de massa óssea, em mulheres menopausadas, atendidas no Ambulatório de Menopausa do CAISM-UNICAMP no ano de 1995. Estudaram-se 72 pacientes pós-menopausadas, sem fatores de risco para doença cardiovascular e para osteoporose, através da dosagem de colesterol total, lipoproteína de alta densidade, lipoproteína de baixa densidade e da avaliação da densidade mineral óssea por densitometria óssea em aparelho Lunar DPX (DEXA). Analisaram-se os dados através do teste t de Student, regressão linear simples, regressão linear múltipla e testes de validação diagnóstica. A média de idade das pacientes estudadas foi de 52 anos (+/- 4,74), com tempo médio de menopausa de quatro anos (+/- 3,22). Dentre as variáveis do perfil lipídico estudadas, associou-se à densidade mineral óssea somente a lipoproteína HDL de alta densidade, a que apresentou relação inversa, ou seja, para maiores valores desta variável, observou-se diminuição da densidade mineral óssea ( $p=0,001$ ). Na análise de regressão múltipla, observou-se que níveis de colesterol total acima de 240 mg % associaram-se a menor densidade mineral óssea ( $p=0,026$ ). Nesta mesma análise, a razão entre a lipoproteína de baixa densidade e a lipoproteína de alta densidade (índice de Castelli 2) correlacionou-se positivamente com a densidade mineral óssea ( $p=0,002$ ). Na validação de teste diagnóstico, observou-se que todas as variáveis do perfil lipídico apresentaram baixa sensibilidade e especificidade como indicadores de diminuição de massa óssea. Conclui-se que, apesar de algumas variáveis do perfil lipídico apresentarem associação estatisticamente significativa com a massa óssea, elas foram contraditórias e não têm boa capacidade diagnóstica. Portanto, não devem ser utilizadas como indicadores da densidade mineral óssea.

## ***1. INTRODUÇÃO***

---

---

## 1 - INTRODUÇÃO

À medida que a Medicina, como ciência global, vai evoluindo em todos os sentidos, quer seja prevenindo doenças, quer melhorando os níveis de tratamento e acompanhamento das mesmas, observa-se uma mudança nas taxas de natalidade e de mortalidade, colaborando para o aumento da população e também de sua expectativa de vida. Estima-se um aumento de 57% para a população mundial acima de 60 anos no período de 1980 a 2000, e de 69% para a população acima de 80 anos, nesse mesmo período (SELBY & SCHICHTER, 1982).

Acredita-se que, até o século XXI, cada mulher viverá em média 30 anos após a menopausa, considerando que a idade média para sua ocorrência seja de 51 anos e a expectativa aproximada de vida de 81 anos (RAVNIKAR, 1994).

O termo menopausa deriva do grego "mens" que significa mês e "pausis", parada: o fim dos fluxos menstruais. A Organização Mundial de Saúde definiu menopausa como a interrupção da menstruação, resultante do término da atividade folicular ovariana. O intervalo de um a dois anos antes da menopausa, onde as irregularidades menstruais são comuns, e até um ano

após, quando ainda pode ocorrer um novo fluxo, é chamado de perimenopausa (WHO, 1981).

Neste período, ocorre uma diminuição progressiva do patrimônio folicular e, com isto, aumentam os ciclos anovulatórios, com diminuição da esteroidogênese ovariana. Em consequência do hipoestrogenismo, acontece uma diminuição da estimulação das células que contêm receptores específicos, não só nos órgãos estrógeno-dependentes, mas também na parede das artérias e nos fibroblastos. Com isto, aparecem os sintomas característicos desta fase da vida, que podem ser sumariamente divididos em manifestações precoces como fogacho, sudorese, depressão, ansiedade, irritabilidade, perda da concentração e memória e perda da libido; e manifestações tardias como atrofia urogenitais, pele seca, coronariopatia e osteoporose (LIMA & BARACAT, 1995).

Com o aumento do contingente de pessoas que atingem idades mais avançadas, ocorre uma maior probabilidade de esses indivíduos desenvolverem doenças crônico-degenerativas, diminuindo e limitando sua qualidade de vida. Para minimizar os efeitos adversos da deficiência estrogênica, tem-se empregado, cada vez mais, a reposição hormonal, com o intuito de combater não só os sintomas precoces, mas também fazer a profilaxia de condições patológicas de aparecimento mais tardio, como a osteoporose e a doença

cardiovascular, além das alterações regressivas urogenitais, da pele e dos distúrbios neuropsíquicos. (LAURITZEN, 1975; CAMPBELL & WHITEHEAD, 1977; BRINCAT et al., 1985).

A doença coronariana aterosclerótica é a causa mais comum de morte no mundo ocidental. Estatísticas americanas mostram que uma pessoa morre a cada minuto por doença coronariana aterosclerótica. A aterosclerose é causada, entre outros fatores, pelos níveis elevados de lipídios totais, que aumentam o risco de desenvolvimento de doença coronariana aterosclerótica sintomática, com maior chance de óbito (ROBERTS, 1990). No Brasil, dados de 1983 demonstraram terem sido as doenças cardiovasculares responsáveis pela maior proporção de óbitos no país: 31% dos óbitos masculinos e 39% dos femininos (CHOR et al., 1995)

O termo "fator de risco" tem sua origem nos estudos epidemiológicos das doenças cardiovasculares. No estudo original da coorte de Framingham, iniciado em 1948, descreveram-se a hipertensão arterial, aumento do ácido úrico sanguíneo, tabagismo, sobrecarga ventricular esquerda, intolerância à glicose e hipercolesterolemia como os principais fatores de risco para doença isquêmica do coração (DRAWBER, 1980). Destaca-se, também na literatura, a importância da concomitância de mais de um fator de risco no mesmo indivíduo para a ocorrência da referida patologia.

Em relação à doença isquêmica do coração, o risco relativo do tabagismo isolado foi de 1,6, chegando até 16 quando associado à hipercolesterolemia e hipertensão (DRAWBER, 1980). No entanto, os altos níveis de colesterol sanguíneo e dieta rica em gordura saturada assumem a primazia como principais fatores de risco. Estudos epidemiológicos sugerem que somente populações com altas taxas de colesterol sanguíneo e dieta rica em gordura saturada apresentam alta incidência de doença isquêmica coronariana (KEYS, 1970).

Os lipídios são insolúveis no sangue e, por isso, necessitam se associar a uma proteína, formando as lipoproteínas, para que ocorra o seu transporte. As principais lipoproteínas são: "high density lipoprotein (HDL)" ou lipoproteína de alta densidade, "low density lipoprotein (LDL) " ou lipoproteína de baixa densidade, "very low density lipoprotein (VLDL) " ou lipoproteína de muito baixa densidade e quilomícrons.

Existem duas classes de lipoproteínas que são, sem dúvida, aterogênicas: LDL e VLDL. Normalmente a VLDL sofre ação da enzima lipase lipoprotéica, sendo rapidamente removida do plasma pela interação com receptores hepáticos, ou é convertida em HDL e não é acumulada. Se o indivíduo apresenta uma deslipoproteinemia ou essa remoção do VLDL ocorre

lentamente, haverá um acúmulo destas lipoproteínas. Já a HDL não é aterogênica, promove a reversão no transporte do colesterol e previne a agregação de partículas de LDL na parede das artérias (ALDRIGHI, 1987; GRUNDY, 1990; STEINBERG & WITZTUM, 1990).

Muitos fatores podem influenciar a concentração de lipídeos totais, como a condição sócio-econômica, fator hereditário, dieta, obesidade, diabetes mellitus, alcoolismo, estado de deficiência estrogênica como na menopausa, uso de contraceptivos hormonais orais e reposição hormonal pós-menopausa (JOHANSSON, VEDIN, WILHELMSSON, 1983).

O conceito de ser a menopausa um importante fator correlacionado à doença cardiovascular surgiu de um estudo que avaliou as taxas de morte por doença isquêmica do coração em homens e mulheres, de acordo com a idade. As mulheres morrem por doença isquêmica do coração, em média, 10 a 15 anos mais tarde que os homens. A inclinação da curva de incidência de mortalidade por doença cardiovascular após 50 anos de idade é maior para as mulheres que para os homens (HELLER & JACOBS, 1978). Existe pouca dúvida, atualmente, de que os estrogênios reduzem a incidência de doença cardiovascular, entre outros aspectos, devido a seus efeitos sobre o metabolismo lipídico (KRAUS, 1994).

Na mulher pré-menopausada, a função ovariana, através da produção estrogênica, previne a doença cardiovascular. Encontra-se maior nível de colesterol sérico em mulheres menopausadas, em comparação com mulheres que ainda menstruam regularmente (JOHANSSON, et al., 1983). As mulheres menopausadas que utilizam reposição hormonal com estrogênios mantêm a mesma proteção contra doenças cardiovasculares (GRODSTEIN & STAMPFER, 1994).

Os possíveis mecanismos pelos quais a terapia de reposição hormonal diminui tanto a morbidade quanto a mortalidade conseqüentes às doenças cardiovasculares incluem a proteção vascular dos estrogênios à aterosclerose e outras alterações oclusivas, com um efeito específico sobre a função vascular, bem como uma ação benéfica, diminuindo a interação entre o endotélio e as plaquetas. Cabe destacar também, que as células endoteliais que recobrem a face luminal de todos os vasos sangüíneos, produzem vários agentes ativos, tais como os anti-agregantes, os vasodilatadores como as prostaciclina, a endotelina 1 (um vasoconstritor), e o óxido nítrico, um potente vasodilatador. As plaquetas tendem a aderir e a se agregar no endotélio vascular e a atuação desses fatores é de extrema importância. Um dos fenômenos mais característicos no processo de agregação plaquetária é a liberação do agregante e vasoconstritor tromboxane  $A_2$ . O efeito dos

estrogênios e progestogênios ocorre tanto em relação à liberação de prostaciclina, como de tromboxane A<sub>2</sub> (YLIKORKALA, 1994).

Reconhece-se também ser favorável a associação entre os níveis de lipídeos e lipoproteínas e os níveis estrogênicos. Os estrogênios promovem uma depressão da atividade da enzima lipase hepática, que converte HDL 2 em HDL 3, mantendo elevado o nível sérico da lipoproteína de alta densidade (HDL). Concomitantemente, os estrogênios promovem uma queda nos níveis da LDL pelo aumento do seu catabolismo, através do aumento da atividade dos seus receptores e diminuição de sua adesão à parede arterial, diminuindo a aterosclerose. Os níveis de triglicérides diminuem como consequência do aumento da enzima lipase lipoprotéica (LAROSA, 1994). Destaca-se, ainda, que os estrogênios se apresentam como um importante vasodilatador coronariano (REIS et al., 1992; LALONDE, 1993).

Desta maneira, compreende-se o porquê de vários grupos de especialistas recomendarem dosagens séricas de colesterol total e suas frações para todas as mulheres climatéricas, mesmo que elas não apresentem outros fatores de risco clínico para doença coronariana, pois uma alteração das lipoproteínas, principalmente do LDL colesterol, eleva em 5 vezes ou mais o seu risco (ETTINGER, 1990).

A outra doença degenerativa importante, cuja epidemiologia está ligada à evolução da pirâmide populacional, sobretudo porque afeta em maior frequência mulheres na pós-menopausa e na terceira idade, é a osteoporose. Caracteriza-se pela diminuição da quantidade de osso normalmente mineralizado por unidade de volume (BORTOLETTO et al., 1994). Com isso, altera-se a integridade mecânica do esqueleto, aumentando o número de fraturas (SPECTOR & HUSKESSON, 1989).

Os locais mais importantes de fraturas osteoporóticas são a coluna, o colo do fêmur e o segmento distal do rádio. Estes segmentos são formados por ossos trabeculares, os quais, devido à sua estrutura em favo de mel, apresentam maior área. Em virtude disto, apresentam velocidade de remodelação superior ao osso cortical, em torno de 25% ao ano, o que explica a maior incidência de fraturas encontradas nestes locais do esqueleto (COOPER, 1989; MELTON & RIGGS, 1989).

Nos Estados Unidos, estima-se que anualmente ocorram de 1.3 a 1.5 milhões de fraturas ósseas decorrentes da osteoporose. A National Osteoporosis Foundation calcula que mais de 400.000 fraturas de bacia acontecerão até o final de 1996, o dobro do ocorrido em 1993 (POLAN, 1993). No Brasil, registraram-se cerca de 1 milhão de fraturas causadas pela

osteoporose, na população acima dos 60 anos, no ano de 1986 (CARNEIRO, 1988). As previsões dos especialistas apontam para um claro aumento da osteoporose involucional ou senil e para uma estabilização das osteoporoses secundárias.

Sem dúvida, este crescimento da ocorrência da enfermidade não deverá se fazer por igual em todos os grupos etários da população. Logicamente, dependendo da combinação dos fatores de risco correspondentes, os indivíduos terão maior ou menor probabilidade de serem acometidos por osteoporose. Em relação a estes fatores de risco, o sexo feminino e o envelhecimento são os mais importantes. Sua incidência, atualmente, já é maior entre as mulheres e, no futuro, esta situação se tornará ainda mais evidente (MARQUES NETO & LEDERMAN, 1995).

Os principais fatores que determinam se uma pessoa desenvolverá ou não a osteoporose são o pico de massa óssea e a sua subsequente perda. Esse pico de massa óssea é determinado por fatores genéticos e ocorre por volta dos 35 anos de idade. Estas influências genéticas também podem explicar as diferenças raciais encontradas. Influências ambientais adversas, como o estilo de vida e nutrição, podem impedir que uma mulher alcance seu pico de massa óssea geneticamente pré-estabelecido (FERNANDES, WEHBA, MELO, 1995).

Estudos histomorfométricos demonstram que a perda óssea relacionada com a idade em homens resulta, principalmente, da diminuição da formação óssea, enquanto a perda óssea na mulher menopausada parece ser devida ao aumento da reabsorção óssea conseqüente ao hipoestrogenismo (NORDIN et al., 1981; GENNARI, 1987).

A remodelação óssea caracteriza-se por ser um processo cíclico, cujo início é determinado pela migração e/ou diferenciação de células responsáveis pela reabsorção óssea, os osteoclastos. Estas células promovem uma verdadeira escavação, liberando para a corrente sangüínea produtos da degradação do tecido ósseo. Após esta fase, os osteoclastos são substituídos por células formadoras de tecido ósseo, os osteoblastos. Estes vão preencher as cavidades deixadas pelos osteoclastos com tecido recém-sintetizado. Esta seqüência constitui um mecanismo de auto-reparação da estrutura óssea, preservando a sua massa e sua arquitetura (POLAN, 1993; BIANCO, MARONE, LEVIN, 1996).

O metabolismo ósseo é bastante complexo, sofrendo ação de alguns hormônios sistêmicos como o hormônio paratireoidiano (PTH), a calcitonina, os hormônios sexuais, os glicocorticóides, os hormônios tireoidianos, além da

vitamina D e do aporte de cálcio. Esses hormônios atuam sobre a formação e reabsorção óssea (SLEMENDA & JOHNSTON JR., 1994).

Do ponto de vista etiopatogênico, a perda da função ovariana, quer seja fisiológica ou cirúrgica, é seguida de um aumento da perda óssea. Considera-se a deficiência estrogênica como o fator predominante da perda óssea que ocorre durante as duas primeiras décadas após a menopausa. Assim, a deficiência estrogênica é responsável por um terço da metade da perda óssea observada durante a vida feminina (FERNANDES et al., 1995).

O mecanismo pelo qual os estrogênios protegem o osso é ainda, pouco conhecido (GENNARI, 1987). Entre as teorias para explicar o papel dos estrogênios na supressão da perda óssea, encontra-se a da calcitonina. Segundo esta teoria, os estrogênios atuam de maneira indireta sobre o osso, ao estimular a secreção da calcitonina pelas células medulares da tiróide, que, por sua vez, a qual inibiria a atividade osteoclástica, diminuindo a reabsorção óssea. (FERNANDES et. al,1995). A deficiência estrogênica pode desencadear as ações do PTH, o que é responsável por aumentar a reabsorção óssea (GALLAGHER et al., 1980). Outra ação estrogênica sobre o metabolismo ósseo é o controle sobre a síntese e secreção de uma variedade de fatores de crescimento ósseo, especialmente dos fatores de crescimento B e insulina-like

(LINDSAY, 1994). Outra hipótese diz respeito ao efeito direto sobre receptores estrogênicos localizados no osso (LINDSAY, 1994).

Uma recente pesquisa realizada com médicos brasileiros mostrou que 86,8% dos profissionais concordam ser a menopausa um relevante fator de risco para osteoporose. Além da menopausa, os profissionais mencionaram também a escassez de cálcio na dieta, o sedentarismo e hábitos sociais como a ingestão de álcool e tabagismo. Neste estudo, as cifras estimadas pelos especialistas foram de que pouco mais de um terço dos pacientes osteoporóticos brasileiros estão diagnosticados. Destes, somente 20,1% encontram-se em tratamento. Destacou-se, ainda, o custo da assistência e tratamento à osteoporose (MARQUES NETO & LEDERMAN, 1995).

Na atualidade, a osteoporose no Brasil é diagnosticada casualmente, na grande maioria dos casos, ao se estudar alguma alteração ósteo-articular ou sintoma reumático. Esse problema dos pacientes não diagnosticados tem importância, pois muitas vezes a doença se manifesta em estado avançado. Os especialistas prognosticam que esta situação deverá melhorar nos próximos anos. Espera-se passar de 25,5% de diagnóstico precoce na atualidade, para 46,1% no ano 2000. Tal situação indica que a assistência sanitária à osteoporose deva avançar significativamente, para oferecer um serviço de atenção primária adequado à condição socioeconômica dos doentes no Brasil.

Esse problema, citado por 69,1% dos especialistas, demonstra uma limitação de recursos materiais que faz ser deficiente a atenção aos pacientes com osteoporose. Destaca-se que nos próximos três ou quatro anos, não se espera um desenvolvimento rápido nos meios de diagnóstico ou de sua aplicação, que possa reduzir satisfatoriamente a atenção diagnóstica à osteoporose (MARQUES NETO & LEDERMAN, 1995).

Faz-se necessário que se diagnostique a perda da massa óssea antes da ocorrência da osteoporose, para se evitar suas conseqüências futuras. Vários recursos técnicos podem ser utilizados para o diagnóstico da osteoporose: raio X simples, densitometria óssea, tomografia computadorizada, avaliação pelo ultra-som e biópsia óssea (análise histomorfométrica). A técnica mais utilizada, atualmente, para avaliação da densidade mineral óssea é a densitometria óssea (KUIJK & GENANT, 1994).

A densitometria óssea é um método diagnóstico radiológico eficaz na detecção precoce da diminuição da massa óssea (BORTOLETTO et al,1994). Através da dual energy x-ray absorptometry - DXA, permite medir a DMO em vários locais do esqueleto, sendo as áreas de maior interesse a coluna lombar, o fêmur, o quadril, o antebraço e o esqueleto total. Em termos de precisão e acurácia, a literatura descreve um erro de precisão que varia entre 1 a 3% e um erro de acurácia de 4 a 10%. O tempo necessário para a realização do exame

varia de 5 a 20 min e com doses de radiação, de 1 a 3 rem (WHITEHOUSE, 1991; HASSAGER et al., 1991; HAGIWARA et al., 1994). Faz-se o diagnóstico de osteoporose usando-se como referência a densidade média do pico de massa óssea do adulto jovem. Quando estas mulheres apresentam DMO entre 0 e -1 desvios-padrão desta média, elas fazem parte do grupo considerado normal. Se os valores estiverem entre -1 e -2,5 desvios-padrão, são osteopênicas. Para valores abaixo de -2,5, faz-se o diagnóstico de osteoporose (OSTEOPOROSIS, 1995).

A revisão da literatura especializada demonstra claramente que, já há algum tempo, o uso da terapia de reposição hormonal por mulheres menopausadas tem sido recomendado para alívio dos sintomas e para prevenção de osteoporose. Recentemente, existem dados epidemiológicos importantes demonstrando o papel da terapia de reposição hormonal também na prevenção da doença cardíaca coronariana. Várias pesquisas mostraram redução de aproximadamente 50% no risco de doença cardíaca coronariana em mulheres na pós-menopausa que tomaram estrógenos (STAMPFER & COLDITZ, 1991; GILLIGON et al., 1994). Um dos mecanismos mais atraentes dessa cardioproteção é o efeito favorável dos estrogênios orais, sem oposição, sobre as lipoproteínas do colesterol, uma vez que aumentam os níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e diminuem os da lipoproteínas de baixa densidade (LDL) em 10 a 15% (WASH et al., 1991; LOBO et al., 1994; GRODSTEIN & STAMPFER, 1995).

Neste cenário, com um aumento significativo da expectativa de vida das mulheres e, conseqüentemente, das doenças crônico-degenerativas como a doença cardiovascular e a osteoporose, muitos profissionais de saúde solicitam a realização do perfil lipídico e da avaliação da massa óssea na menopausa. Entretanto, estes exames complementares, em geral, são financeiramente onerosos para a mulher e mesmo para os serviços públicos de saúde, visto que são realizados, de uma maneira geral, anualmente para todas as mulheres em acompanhamento pelo climatério. A estimativa de custo, em Campinas, para a realização do perfil lipídico plasmático completo está entre 35 e 50 dólares e entre 75 e 100 dólares americanos para a densitometria óssea. Nestes valores não estão computados os gastos que as mulheres têm com transporte e alimentação para cada dia que comparecerem no hospital a fim de realizar os mesmos.

BAGBOZAN et al., 1993 e SOO et al., 1993, estudaram, em mulheres menopausadas, a relação entre o colesterol total e o LDL colesterol com a densidade mineral óssea medida na coluna lombar. Estes autores, através da análise de covariância, sugeriram que mulheres com colesterol total e LDL colesterol elevados, ou seja, de risco para doença cardiovascular, também apresentaram massa óssea diminuída em coluna lombar, de risco para osteoporose. Tais resultados foram apresentados durante o Sétimo Congresso

Internacional de Menopausa, ocorrido em Estocolmo, Suécia, em junho de 1993 (SOO et al., 1993; BAGBOZAN et al., 1993).

Tais resultados, juntamente com a idéia de que talvez o perfil lipídico pudesse substituir a densitometria óssea no rastreamento da osteoporose entre mulheres menopausadas, motivaram a realização desse estudo em uma população brasileira, com a finalidade de se investigar a associação entre o perfil lipídico e a massa óssea.

Espera-se contribuir para a simplificação da propedêutica necessária ao atendimento da mulher climatérica, provendo uma diminuição nos gastos, tanto para o sistema de saúde como para a própria paciente, não descuidando da segurança e qualidade do atendimento.

## ***2.OBJETIVOS***

---

---

## **2 - OBJETIVOS**

### **2.1 - OBJETIVO GERAL**

- Verificar se existe, em mulheres menopausadas, associação entre algumas variáveis do perfil lipídico e a massa óssea.

### **2.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar os níveis plasmáticos médios do colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, da relação colesterol total / HDL colesterol (índice de Castelli 1) e da relação LDL colesterol / HDL colesterol (índice de Castelli 2).
- Avaliar os valores médios da DMO em coluna lombar e fêmur.
- Estudar se as variáveis do perfil lipídico associam-se à diminuição da massa óssea.
- Proceder à validação do perfil lipídico como teste diagnóstico para diminuição da massa óssea, usando como padrão-ouro a densitometria óssea.

### ***3. HIPÓTESES***

---

---

### **3 - HIPÓTESES**

Mulheres menopausadas têm perfil lipídico de risco para doença cardiovascular.

Mulheres menopausadas apresentam massa óssea diminuída em coluna lombar e fêmur.

O perfil lipídico pode ser utilizado como indicador de massa óssea em mulheres menopausadas.

O perfil lipídico tem um desempenho aceitável como indicador de perda de massa óssea, utilizando-se como padrão-ouro o resultado da densitometria óssea.

#### ***4. CASUÍSTICA E MÉTODOS***

---

---

## **4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS**

Esse estudo foi realizado em 72 mulheres menopausadas admitidas no Ambulatório de Menopausa do DTG/CAISM/UNICAMP, no ano de 1995. As pacientes foram orientadas e avaliadas segundo a rotina de atendimento do serviço. A seguir, foram convidadas a participar do estudo, com avaliação do perfil lipídico plasmático e da quantificação da massa óssea, através da densitometria óssea.

### **4.1. DESENHO DO ESTUDO**

Tratou-se de um estudo descritivo, dividido em duas etapas. Na primeira etapa, realizou-se uma correlação entre os valores do perfil lipídico e da DMO. Na segunda etapa, realizou-se uma validação do perfil lipídico como teste diagnóstico para osteoporose, considerando-se a densitometria óssea como padrão ouro.

#### **4.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- Idade entre 41 e 65 anos;
- Amenorréia por um período de tempo superior a um ano;
- Sem uso atual ou progresso de terapia de reposição hormonal;
- Participação voluntária no estudo.

#### **4.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

- Antecedente de ooforectomia bilateral antes dos 40 anos de idade;
- Pacientes hysterectomizadas anteriormente;
- Presença de alguma patologia crônico-degenerativa;
- Presença de neoplasia maligna submetida à cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia;

#### **4.4. CRITÉRIO DE DESCONTINUAÇÃO**

Não ter realizado um dos exames solicitados para o estudo.

#### **4.5. TAMANHO DA AMOSTRA**

O tamanho da amostra foi calculado em 61 pacientes, considerando-se a média da densidade mineral óssea na coluna lombar de mulheres pós-

menopausadas na população de  $1,16 \text{ g/cm}^3$  (KISH,1965), com desvio-padrão de  $0,16 \text{ g/cm}^3$ , erro alfa de 0,05 e considerando a diferença desejada entre a média de densidade mineral óssea em mulheres pós-menopausadas na amostra estudada e na população geral de 0,04 (SOUZA & SCHNEIDER,1993).

#### 4.6. VARIÁVEIS

Para a primeira etapa do estudo, utilizou-se a DMO como variável dependente e o perfil lipídico como variável independente:

**a) Perfil lipídico plasmático:** consta de uma avaliação dos níveis sanguíneos de colesterol total e suas frações definidas como:

- colesterol total, com valores normais abaixo de 200mg%; de risco moderado para doença cárdiovascular com valores de 200 a 240mg%; e de alto risco com valores acima de 240mg%.
- HDL colesterol, com valores normais acima de 80mg%; risco moderado para doença cardiovascular de 30 a 80mg%; e de alto risco com valores menores que 30mg%.
- LDL colesterol, com valores normais abaixo de 130mg%, risco moderado para doença cardiovascular de 130 a 160mg%; e alto risco acima de 160mg%.

Analisou-se a relação entre as frações do perfil lipídico através dos índices de Castelli, que avaliam o risco de desenvolvimento da doença cardiovascular (CASTELLI, ABLOTT, MCNAMARA, 1983).

- Castelli 1: relação colesterol total / HDL colesterol, classificados em baixo risco, com valores menores que 4,4 e alto risco com valores acima deste.
- Castelli 2: relação LDL colesterol / HDL colesterol, classificados em baixo risco, com valores menores que 3,2 e alto risco com valores acima deste.

Para a realização do perfil lipídico, colheram-se 10 ml de sangue, com agulha e seringa descartáveis, após jejum total de 14 horas, na sala de coleta do HC-UNICAMP. Posteriormente, foram analisados por técnicos e conferidos pelo patologista clínico responsável, e então emitido laudo em duplicata, conforme técnica habitual, pelo Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas - UNICAMP.

**b) DMO:** avalia a massa óssea, medida através da densitometria óssea. Esse exame foi realizado com aparelho Lunar DPX, por especialistas do setor de Medicina Nuclear do HC-UNICAMP, com emissão de laudo computadorizado. Escolheu-se para o estudo a medida de densidade mineral óssea em três locais do fêmur (colo do fêmur, triângulo de Wards e trocânter) e coluna lombar (utilizando o espaço entre L<sub>2</sub>- L<sub>4</sub>).

Variáveis de controle:

- **Índice de massa corporal:** calculado através da divisão do peso (em Kg) pela estatura em metros, elevado ao quadrado.
- **Idade:** em anos completos, no momento do estudo.
- **Cor:** brancas e não brancas.

Na segunda etapa do estudo procedeu-se à validação de algumas variáveis do perfil lipídico como indicativas de diminuição da DMO. As variáveis do perfil lipídico utilizadas foram o colesterol total, o HDL colesterol e o LDL colesterol. Para cada uma dessas variáveis, estratificaram-se seus valores em intervalos pré-determinados e, para cada estrato, foram calculados sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo.

Para determinação da massa óssea, utilizaram-se os cálculos da densidade mineral óssea do adulto jovem, considerando-se normal os resultados situados entre 0 e -1 desvios-padrão desta média, e diminuição de massa óssea (osteopenia e osteoporose) os situados abaixo de -1 desvio-padrão para a média do adulto jovem (OSTEOPOROSIS, 1995).

#### **4.7. COLETA DE DADOS**

Os dados foram coletados em uma ficha clínica desenvolvida para esse estudo (anexo 1), na qual foram preenchidas as informações obtidas na primeira consulta ao Ambulatório de Menopausa - CAISM/UNICAMP e completadas no primeiro retorno, com os resultados dos exames. Todas as fichas foram completadas pelo pesquisador.

As mulheres que preencheram os critérios de inclusão, e não apresentaram nenhum dos critérios de exclusão, tiveram sua participação voluntária no estudo e assinaram um termo de consentimento, após terem recebido informações sobre o propósito da pesquisa.

#### **4.8. PROCESSAMENTO DE DADOS**

Revisaram-se manualmente as fichas para detecção e correção de erros e, posteriormente, os dados registrados foram inseridos num microcomputador através de dupla digitação, utilizando um banco de dados do programa EPI-INFO. Após a digitação, os dados foram submetidos a um programa de identificação de erros e inconsistências, para limpeza do arquivo.

#### 4.9 - ANÁLISE DOS DADOS

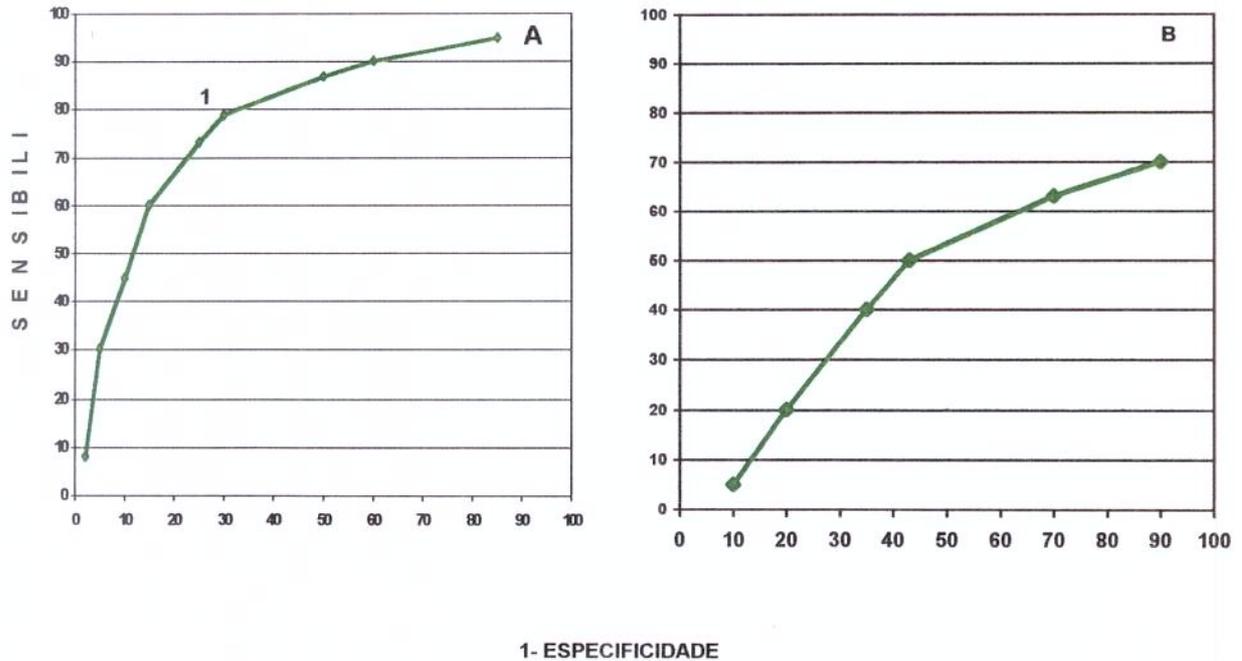
Procedeu-se, inicialmente, a uma análise descritiva da população estudada, através dos cálculos das médias, desvio-padrão, valores mínimos e máximos e distribuição porcentual.

A seguir, correlacionou-se a média da densidade mineral óssea nas diferentes localizações, segundo os valores estratificados do perfil lipídico, utilizando-se o teste t de Student e a A.N.O.VA. . O nível de significância considerado foi de 0,05 (ARMITAGE, 1974). Utilizou-se, posteriormente, a análise de regressão múltipla, que é utilizada para descrever a relação entre uma variável dependente ou resposta (DMO) e uma coleção de variáveis independentes ou explanatórias (perfil lipídico) (COX, 1970). Para os quatro modelos de regressão múltipla, as variáveis consideradas foram colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, Índice de Castelli 2, densidade mineral óssea nas seguintes regiões: coluna lombar (L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>), colo do fêmur, triângulo de Wards e trocânter.

Para o desenvolvimento destes procedimentos estatísticos utilizou-se o programa EPI-INFO e o pacote "Statistical Package for Social Sciences" para Personal Computer Plus (SPSS/PC+).

Calcularam-se, finalmente, os valores da sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo do perfil lipídico como marcador plasmático de diminuição da DMO, tendo como padrão-ouro a densitometria óssea. Após esses cálculos, traçou-se a curva R.O.C. (Receiver Operator Characteristic Curve) e determinou-se um ponto de corte para cada uma das variáveis do perfil lipídico analisadas. A curva R.O.C. é construída pela representação da taxa de verdadeiros positivos (sensibilidade) contra a taxa de falsos positivos (1- especificidade). Usa-se esta curva para descrever o desempenho de teste em um espectro de pontos de corte; pode servir, ainda, como um nomograma para leitura da especificidade que corresponde a uma dada sensibilidade. Testes de bom poder discriminatório concentram-se no canto superior esquerdo da curva R.O.C., e testes de menor poder discriminatório têm curvas mais próximas à diagonal. No exemplo, a curva A representa um teste com bom poder discriminatório, pois apresenta-se mais próxima do canto superior esquerdo. Já a curva B aproxima-se da diagonal, representando um teste de menor poder discriminatório. Na curva R.O.C., o ponto que mais se aproxima do canto superior esquerdo, é considerado o melhor ponto de corte, ou seja, o ponto onde existe um contrabalanço entre a sensibilidade e a especificidade (FLETCHER, FLETCHER, WAGNER, 1991).

No exemplo, o melhor ponto de corte da curva A está representado pelo ponto 1. A curva B é característica de um teste que não tem bom desempenho para o diagnóstico (próxima à diagonal da curva ROC).



#### 4.10 - ASPECTOS ÉTICOS

As pacientes que preencheram os critérios de inclusão receberam informações sobre o estudo e foram convidadas a participar. Todas as pacientes selecionadas foram voluntárias e assinaram o termo de consentimento (anexo

4). A identificação das mesmas foi mantida em sigilo, tendo acesso a ela apenas as pessoas envolvidas na pesquisa.

Nessa pesquisa, foram cumpridos os princípios enunciados na Declaração de Helsinki (1990), que serve como guia para a investigação biomédica em seres humanos (DECLARAÇÃO DE HELSINKI, 1990).

O projeto de pesquisa desse estudo foi avaliado e aprovado pelas Comissões de Pesquisa e de Ética do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

## ***5. RESULTADOS***

---

---

## 5. RESULTADOS

Os resultados estão distribuídos em três itens. No primeiro, apresentam-se as características da população estudada, os valores médios dos indicadores do perfil lipídico e da densidade mineral óssea nesta população e a distribuição porcentual da densidade mineral óssea média, segundo o diagnóstico de normal, osteopenia e osteoporose. No segundo item apresentam-se as associações entre o perfil lipídico e a densidade mineral óssea e, no terceiro, a validação do perfil lipídico como diagnóstico de densidade mineral óssea.

### 5.1. CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES ESTUDADAS

A idade das 72 pacientes estudadas variou entre 41 a 65 anos, com idade média de 52 anos ( $\pm 4,74$ ). A idade média na menopausa foi de 48 anos ( $\pm 3,45$ ) e o tempo médio após a menopausa de 4 anos (Tabela 1).

**TABELA 1**

Valores médios da idade, idade na menopausa e tempo de menopausa, em anos ( n=72 ).

Variáveis	Mínimo	Máximo	X	D.P.
Idade	41	65	52,14	4,74
Idade na Menopausa	38	56	48,12	3,45
Tempo de menopausa	01	17	4,01	3,22

Ao ser feita a distribuição percentual por faixa etária, observou-se maior concentração de pacientes com idade entre 46 e 55 anos (Tabela 2).

**TABELA 2**

Distribuição percentual das mulheres, segundo faixa etária

Idade (anos)	N	%
41 a 45	3	4,2
46 a 50	25	34,7
51 a 55	30	41,7
56 a 60	8	11,2
61 a 65	6	8,4
Total	72	100,0

A distribuição percentual por idade na menopausa mostrou que, em mais da metade das mulheres avaliadas, a menopausa ocorreu entre 51 e 55 anos (Tabela 3).

**TABELA 3**

Distribuição percentual das mulheres, segundo idade na menopausa

Idade na menopausa (anos)	N	%
41 a 45	2	2,8
46 a 50	14	19,5
51 a 55	38	52,7
56 a 60	17	23,6
61 a 65	1	1,4
Total	72	100

Em relação ao tempo decorrido desde a menopausa até a admissão no estudo, observou-se maior percentual de mulheres menopausadas há menos de 2 anos (Tabela 4).

**TABELA 4**

Distribuição percentual das mulheres, segundo o tempo de menopausa.

Tempos (anos)	N	%
Até 2	33	45,8
2 a 5	24	33,4
≥ 6	15	20,8
Total	72	100,0

Os indicadores do perfil lipídico apresentaram valores médios dentro da faixa da normalidade, com exceção do colesterol total que apresentou média de 213mg % , o que pode ser considerado acima dos valores padronizados como normais, e do HDL colesterol, que apresentou valor médio de 59,67mg%, abaixo do limite da normalidade (Tabela 5).

**TABELA 5**

Valores médios dos indicadores do perfil lipídico nas mulheres menopausadas.

Perfil lipídico	X	D.P.	N	Valores de referência
Colesterol total (mg %)	213,04	37,09	72	≤ 200
HDL colesterol (mg %)	59,67	13,97	71	≥ 80
LDL colesterol (mg %)	124,11	32,12	70	≤ 130
Índice de Castelli 1	3,72	1,01	71	≤ 4,4
Índice de Castelli 2	2,16	0,71	70	≤ 3,2

Em relação aos valores médios da densidade mineral óssea nas diferentes regiões do fêmur e da coluna lombar, observou-se que o local de maior DMO foi a coluna lombar, seguida pelo colo do fêmur, triângulo de Wards e trocânter (Tabela 6).

**TABELA 6**

Valores médios da densidade mineral óssea, em  $\text{g/cm}^2$ , segundo o local avaliado.

Localização	X	D.P.
Colo do fêmur	0,93	0,14
Triângulo de Wards	0,80	0,16
Trocânter	0,77	0,14
Coluna lombar	1,06	0,23

Em relação ao diagnóstico de normal, osteopenia e osteoporose, a maioria das pacientes encontrava-se na faixa de normalidade no fêmur, triângulo de Wards e trocânter, e mais da metade delas apresentou alteração na coluna lombar (osteopenia ou osteoporose) (Tabela 7).

**TABELA 7**

Distribuição percentual da densidade mineral óssea, segundo diagnóstico de normal, osteopenia e osteoporose (n=73).

Localização	Normal		Osteopenia		Osteoporose	
	N	%	N	%	N	%
Colo do fêmur	50	68,5	22	30	1	1,4
Triângulo de Wards	41	56,1	29	39,7	3	4,1
Trocânter	56	76,7	17	23,3	0	0
Coluna lombar	35	47,9	28	38,5	10	13,7

## 5.2. ASSOCIAÇÃO ENTRE PERFIL LIPÍDICO E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA

Os menores valores médios da densidade mineral óssea corresponderam ao grupo de pacientes com níveis plasmáticos médios de colesterol total maiores ou iguais a 240mg%. Estas diferenças, porém, não apresentaram significância estatística (Tabela 8).

**TABELA 8**

Média e D.P. da densidade mineral óssea em diferentes localizações, segundo os valores estratificados do colesterol total, em mulheres menopausadas.

Localização	Colesterol total ( mg %)						p*
	Até 200 (n=28)		200 a 239 (n=28)		≥ 240 (n=16)		
	X	D.P.	X	D.P.	X	D.P.	
Colo do fêmur	0,944	0,135	0,961	0,150	0,879	0,129	0,169
Triângulo de Wards	0,808	0,145	0,837	0,162	0,734	0,166	0,089
Trocânter	0,769	0,141	0,802	0,149	0,732	0,111	0,154
Coluna lombar	1,083	0,159	1,048	0,307	1,049	0,179	0,735

\* ANOVA

Para o HDL colesterol, observou-se menor DMO no grupo de pacientes com níveis de HDL colesterol iguais ou superiores de 80mg%. Esta diferença foi estatisticamente significativa em todos os locais (Tabela 9).

**TABELA 9**

Média e D.P. da densidade mineral óssea em diferentes localizações, segundo os valores estratificados do HDL colesterol em mulheres menopausadas.

Localização	HDL colesterol (mg %)				p *
	< 80 (n = 66)		≥ 80 ( n= 6)		
	X	D.P.	X	D.P.	
Colo de fêmur	0,951	0,134	0,764	0,095	0,001
Triângulo de Wards	0,819	0,153	0,614	0,104	0,002
Trocânter	0,789	0,133	0,596	0,067	0,001
Coluna lombar	1,079	0,228	0,874	0,157	0,006

\*Teste t de Student

A média da densidade mineral óssea no fêmur e coluna lombar foi maior no grupo de pacientes com LDL colesterol entre 130 e 159mg% e menor no grupo de LDL superior ou igual a 159mg%. Estas diferenças não foram estatisticamente significativas (Tabela 10).

**TABELA 10**

Média e D.P. da densidade mineral óssea em diferentes localizações, segundo os valores estratificados do LDL colesterol, em mulheres menopausadas.

Localização	LDL colesterol ( mg %)						p*
	≤ 130 (n=46)		130 a 159 (n=18)		≥ 159 (n=8)		
	X	D.P.	X	D.P.	X	D.P.	
Colo do fêmur	0,933	0,133	0,968	0,148	0,876	0,165	0,309
Triângulo de Wards	0,794	0,142	0,858	0,168	0,729	0,211	0,129
Trocânter	0,762	0,136	0,812	0,151	0,750	0,133	0,597
Coluna lombar	1,044	0,240	1,129	0,195	1,017	0,299	0,332

\* ANOVA

A média da densidade mineral óssea nas diferentes localizações foi maior no grupo de pacientes com índice de Castelli  $1 \geq 4,4$ . As diferenças, entretanto, não foram significativas (Tabela 11).

**TABELA 11**

Média e D.P. da densidade mineral óssea em diferentes localizações, segundo a relação colesterol total / HDL colesterol (índice de Castelli 1), em mulheres menopausadas.

Localização	Castelli 1 (n= 71)				p*
	< 4,4 (n = 57)		≥ 4,4 ( n= 14)		
	X	D.P.	X	D.P.	
Colo de fêmur	0,917	0,132	1,012	0,158	0,397
Triângulo de Wards	0,783	0,137	0,885	0,217	0,135
Trocânter	0,751	0,124	0,867	0,165	0,168
Coluna lombar	1,063	0,180	1,136	0,232	0,222

\*\*Teste t de Student

Observaram-se maiores médias na densidade mineral óssea nas diferentes localizações do fêmur e da coluna lombar em mulheres com índice de Castelli 2 maior que 3,2. As diferenças não foram significativas (Tabela 12).

**TABELA 12**

Média e D.P. da densidade mineral óssea em diferentes localizações, segundo a relação LDL colesterol / HDL colesterol (Índice de Castelli 2), em mulheres menopausadas.

Localização	Castelli 2 (n= 70)				p *
	< 3,2 (n = 64)		≥ 3,2 ( n= 6)		
	X	D.P.	X	D.P.	
Colo de fêmur	0,922	0,132	1,067	0,184	0,272
Triângulo de Wards	0,788	0,145	0,929	0,248	0,062
Trocânter	0,759	0,129	0,895	0,183	0,249
Coluna lombar	1,057	0,178	1,306	1,528	0,749

\*Teste t de Student

### 5.3. INDICADORES DO PERFIL LIPÍDICO RELACIONADOS À DENSIDADE MINERAL ÓSSEA NO FÊMUR E COLUNA LOMBAR

A regressão linear múltipla mostrou que valores do colesterol total acima de 240mg % associaram-se a menor densidade mineral óssea no colo do fêmur. Os níveis do Índice de Castelli 2 apresentaram uma associação positiva, ou seja, quanto maior o seu valor, maior a densidade mineral óssea (Tabela 13).

**TABELA 13**

Variáveis do perfil lipídico correlacionadas à densidade mineral óssea no colo do fêmur (análise múltipla), em mulheres menopausadas.

Variáveis do perfil lipídico	Coefficiente	E.P. coeficiente	p
Colesterol $\geq$ 240 mg %	- 0,126	0,052	0,017
Índice de Castelli 2	0,058	0,027	0,034
Constante	0,842	0,055	<0,001

No Triângulo de Wards também se observaram contradições entre as variáveis significativamente associadas à densidade mineral óssea. Valores elevados do colesterol total correlacionaram-se inversamente, enquanto níveis altos do índice de Castelli 2 correlacionaram-se diretamente (Tabela 14).

**TABELA 14**

Variáveis do perfil lipídico correlacionadas à densidade mineral óssea no triângulo de Wards (análise múltipla), em mulheres menopausadas.

Variáveis do perfil lipídico	Coefficiente	E.P. coeficiente	p
Colesterol $\geq$ 240 mg %	- 0,146	0,057	0,013
Índice de Castelli 2	0,007	0,029	0,011
Constante	0,665	0,061	<0,001

No trocânter, também se observam uma associação inversa entre o colesterol total e a DMO e uma associação direta em relação ao índice de Castelli 2 (Tabela 15), em mulheres menopausadas.

**TABELA 15**

Variáveis do perfil lipídico correlacionadas à densidade óssea no trocânter (análise múltipla).

Variáveis do perfil lipídico	Coefficiente	E.P. coeficiente	p
Colesterol $\geq$ 240 mg %	- 0,113	0,049	0,026
Índice de Castelli 2	0,079	0,026	0,002
Constante	0,622	0,053	<0,001

Não se observou correlação estatisticamente significativa entre os níveis plasmáticos de colesterol total e do índice de Castelli 2 e a densidade mineral óssea quantificada na coluna lombar (Tabela 16).

**TABELA 16**

Variáveis do perfil lipídico correlacionadas à densidade óssea na coluna lombar (L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>) (análise múltipla), em mulheres menopausadas.

Variáveis do perfil lipídico	Coefficiente	E.P. coeficiente	p
Colesterol $\geq$ 240 mg %	- 0,111	0,087	0,205
Índice de Castelli 2	0,085	0,045	0,064
Constante	0,927	0,093	<0,001

Quando se analisam os valores estratificados do colesterol total como indicadores da diminuição da densidade mineral óssea no colo do fêmur, considerando-se como padrão-ouro a densitometria óssea, observam-se sensibilidade e especificidade baixas, 56% e 57% respectivamente, sendo 210mg% o ponto de corte para o colesterol total que apresentou melhor desempenho (Figura 1) (Tabela 17).

**TABELA 17**

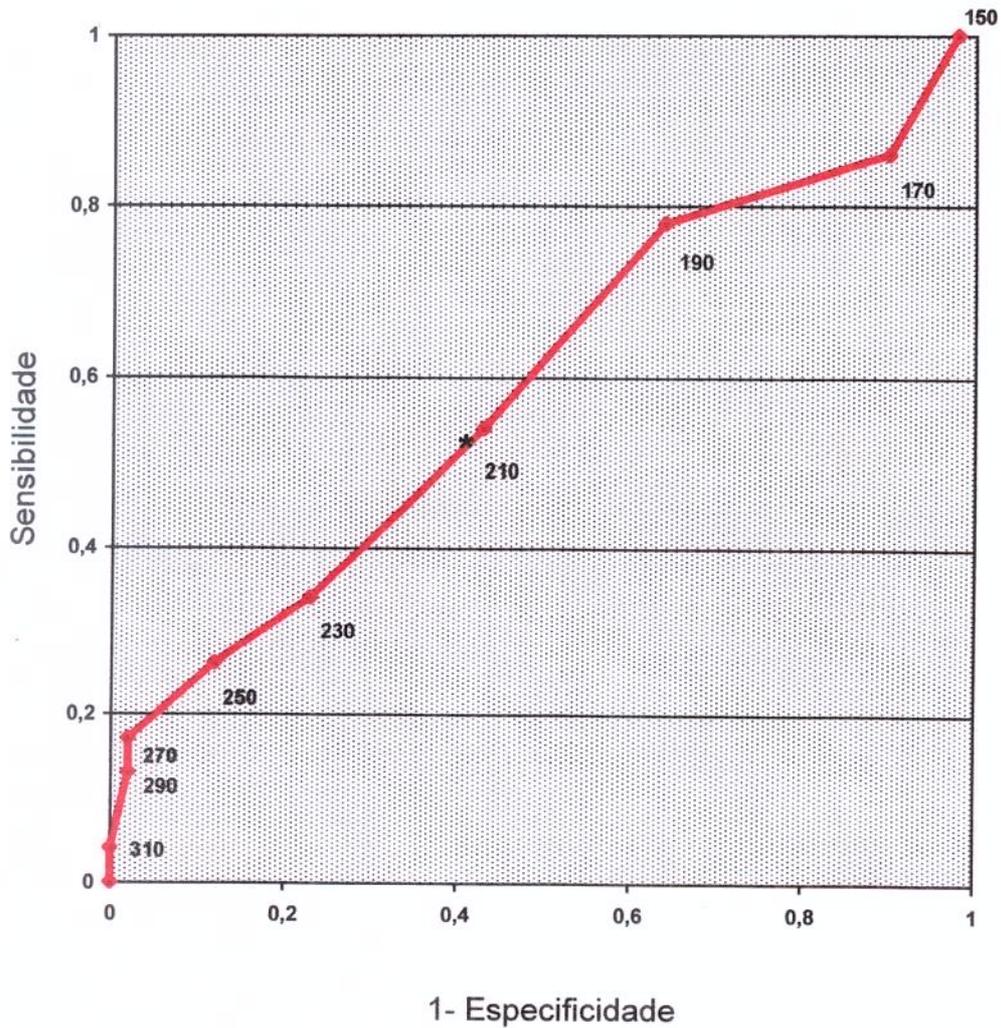
Desempenho do colesterol total como marcador plasmático da diminuição da DMO (osteopenia e osteoporose) no colo do fêmur de mulheres menopausadas, tendo como padrão-ouro a densitometria óssea.

DMO Colo do fêmur (g/cm <sup>3</sup> )	Colesterol Total									
	130-150	151-170	171-190	191-210	211-230	231-250	251-270	271-290	291-310	311-330
Normal	01	04	13	10	10	05	05	00	01	00
Osteopenia	00	03	02	04	06	02	02	01	02	00
Osteoporose	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01
Sensibil.	100	86	78	56	34	26	17	13	04	
Especif.	02	10	36	57	77	88	98	98	100	
V.P.P.	32	31	36	40	42	50	80	75	100	
V.P.N.	100	62	78	76	72	72	72	71	69	

56 Melhor sensibilidade e especificidade

**FIGURA 1**

Curva R.O.C. do colesterol total como preditor de diminuição da DMO no colo do fêmur, de mulheres menopausadas.



\* ponto com sensibilidade de 56% e especificidade de 57%, o mais próximo do canto superior esquerdo da figura.

Os níveis plasmáticos da lipoproteína de alta densidade (HDL colesterol) também apresentaram sensibilidade e especificidade baixas quando utilizados como indicativo de diminuição de massa óssea, no colo do fêmur, sendo 50mg% o ponto de corte para o HDL colesterol que apresentou melhor desempenho (Figura 2) (Tabela 17).

**TABELA 18**

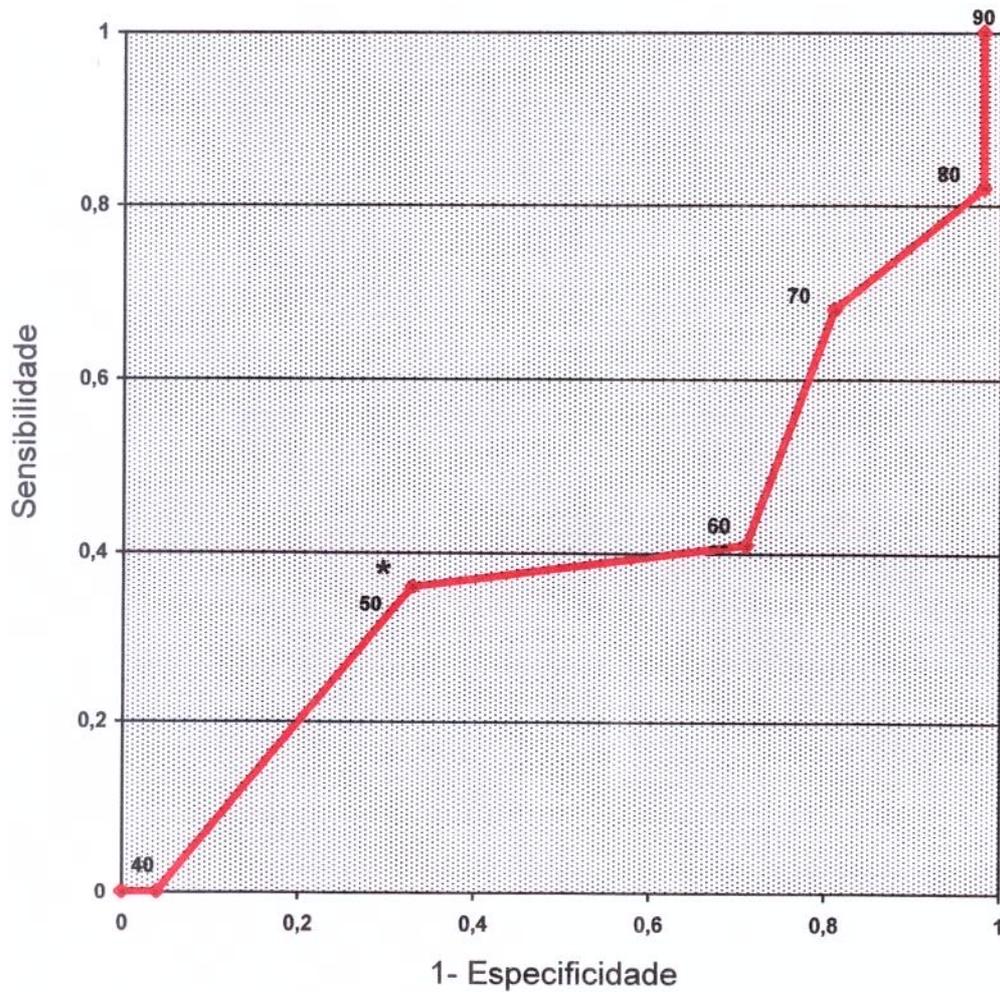
Desempenho do HDL colesterol como marcador plasmático de menor DMO (osteopenia e osteoporose) no colo do fêmur, de mulheres menopausadas, tendo como padrão-ouro a densitometria óssea.

DMO Colo do fêmur (g/cm <sup>2</sup> )	HDL colesterol (mg %)						
	30-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100
Normal	02	14	18	05	08	00	01
Osteopenia	00	08	01	06	03	03	00
Osteoporose	00	00	00	00	00	01	00
Sensibilidade	00	<b>36</b>	41	68	82	100	
Especificidade	96	<b>67</b>	29	19	02	02	
V.P.P.	00	33	21	28	28	32	
V.P.N.	68	69	52	56	20	100	

  Melhor sensibilidade e especificidade

**FIGURA 2**

Curva R.O.C. do HDL colesterol como preditor de menor DMO no colo do fêmur de mulheres menopausadas.



\* ponto com sensibilidade de 36% e especificidade de 61%, o mais próximo do canto superior esquerdo da figura.

Os níveis plasmáticos de lipoproteína de alta densidade (LDL colesterol) apresentaram sensibilidade e especificidade em torno de 68 e 46% respectivamente, para diagnosticar a diminuição da densidade mineral óssea. O melhor ponto de corte do LDL colesterol foi 110mg % (Figura 3) (Tabela 19).

**TABELA 19**

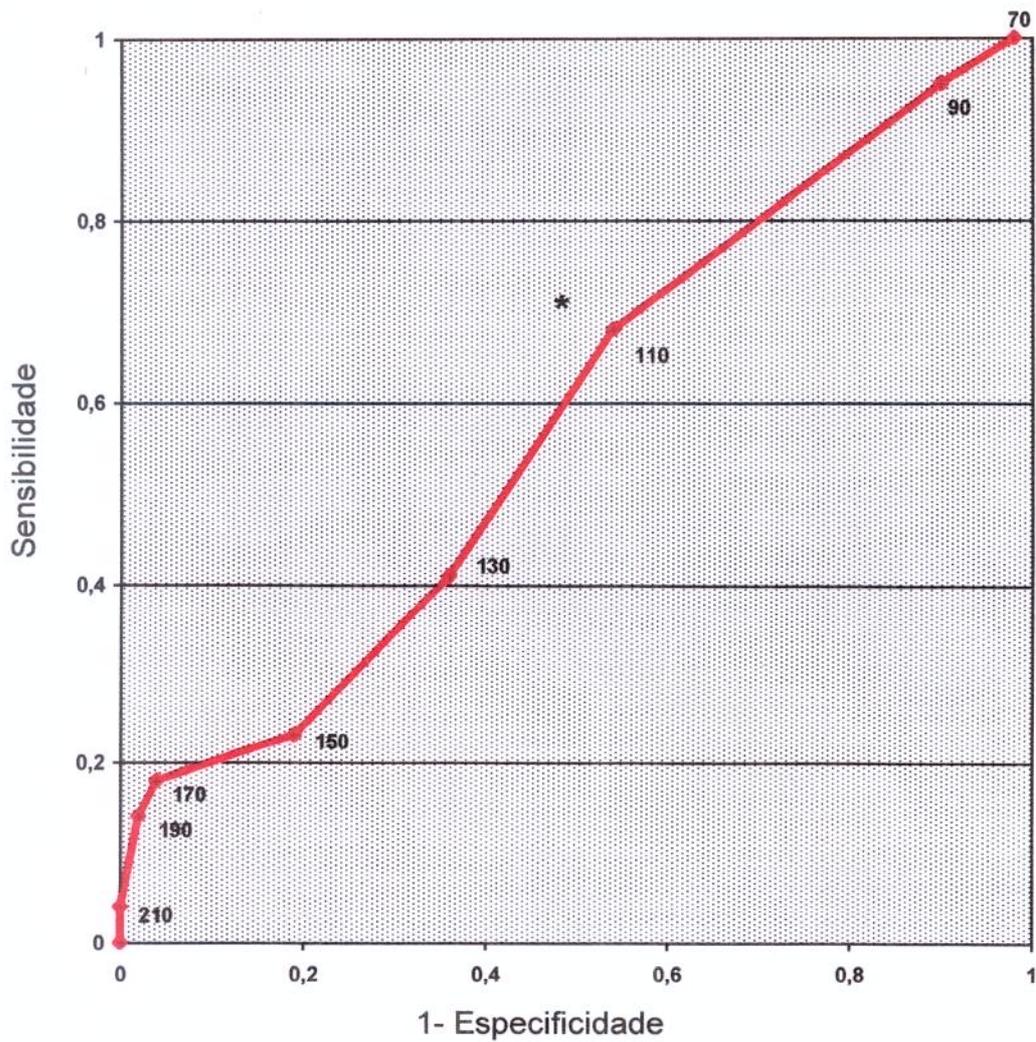
Desempenho do LDL colesterol como marcador plasmático de diminuição de DMO (osteopenia e osteoporose), tendo como padrão-ouro a densitometria óssea no colo do fêmur, em mulheres menopausadas.

DMO Colo do fêmur (g/cm <sup>2</sup> )	LDL Colesterol (mg%)								
	50-70	71-90	91-110	111-130	131-150	151-170	171-190	191-210	211-230
Normal	01	04	17	09	08	07	01	01	00
Osteopenia	00	01	06	06	04	01	01	01	01
Osteoporose	00	00	00	00	00	00	00	01	00
Sensibil.	100	95	68	41	23	18	14	04	
Especif.	02	10	46	64	81	96	98	100	
V.P.P.	32	33	36	35	36	67	75	100	
V.P.N.	100	83	76	70	70	72	71	69	

☐ Melhor sensibilidade e especificidade

**FIGURA 3**

Curva R.O.C. do LDL colesterol como preditor de diminuição de DMO no colo do fêmur de mulheres menopausadas.



\* ponto com sensibilidade de 68% e especificidade de 46%, o mais próximo do canto superior esquerdo da figura.

Também para a coluna lombar, tanto a sensibilidade como a especificidade do colesterol total foram baixas, quando utilizadas para predizer a densidade mineral óssea neste local. O ponto de corte para o colesterol total com melhor desempenho foi de 210mg% (Figura 4) (Tabela 20).

**TABELA 20**

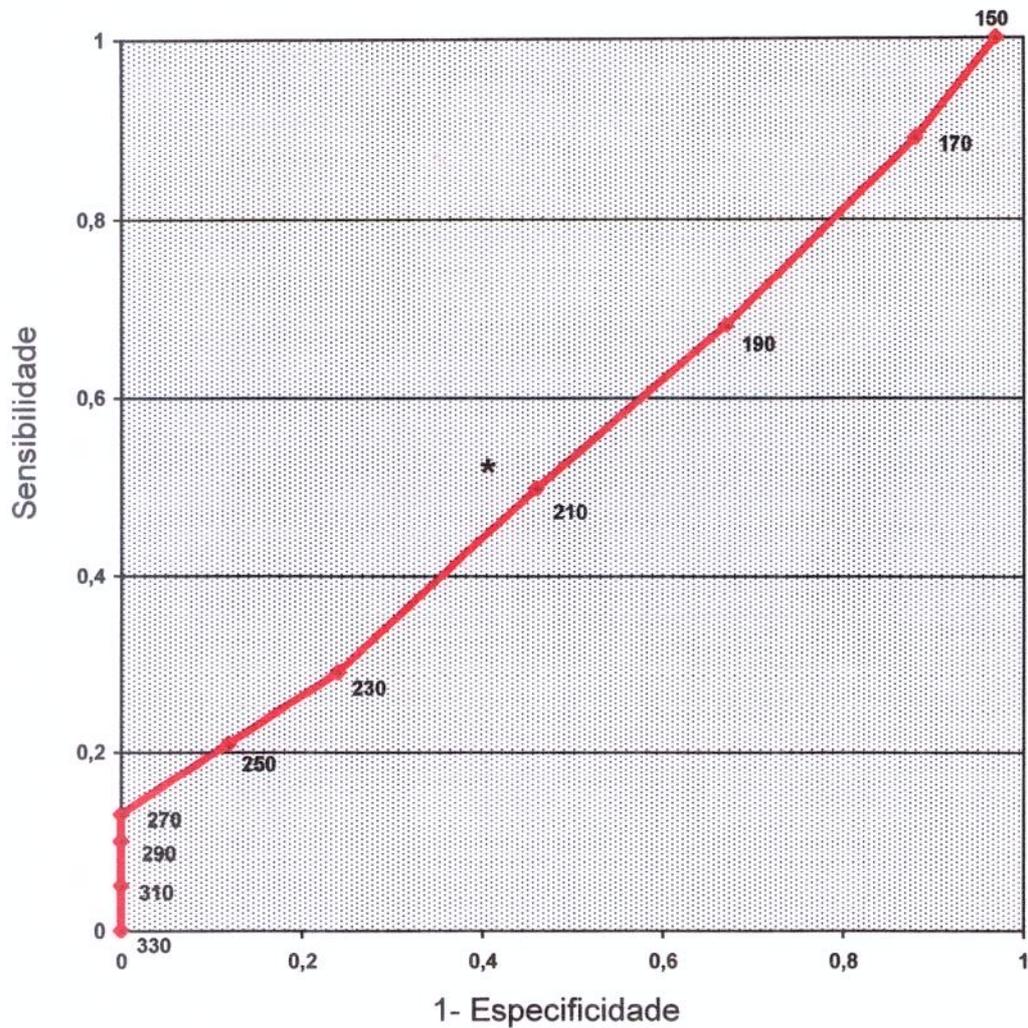
Desempenho do colesterol total como marcador plasmático de diminuição de DMO (osteopenia e osteoporose), tendo como padrão-ouro a densitometria óssea, na coluna lombar de mulheres menopausadas.

DMO Coluna lombar (g/cm <sup>2</sup> )	Colesterol Total (mg%)									
	130-150	151-170	171-190	191-210	211-230	231-250	251-270	271-290	291-310	311-330
Normal	01	03	07	07	07	04	04	00	00	00
Osteopenia	00	03	07	05	06	02	03	00	02	00
Osteoporose	00	01	01	02	02	01	00	01	01	01
Sensibilidade	100	89	68	50	29	21	13	10	05	
Especificidade	03	12	33	54	76	88	100	100	100	
V.P.P.	54	54	54	56	58	67	100	100	100	
V.P.N.	100	50	48	49	48	49	50	49	85	

  melhor sensibilidade e especificidade

**FIGURA 4**

Curva R.O.C. do colesterol total como preditor de diminuição de DMO na coluna lombar (L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>) de mulheres menopausadas.



\* ponto com sensibilidade de 50% e especificidade de 54%, o mais próximo do canto superior esquerdo da figura.

Os níveis de HDL colesterol também apresentaram sensibilidade e especificidade baixas para predizer a densidade mineral óssea na coluna lombar. O ponto de corte de melhor desempenho foi o de 50mg% (Figura 5) (Tabela 21).

**TABELA 21**

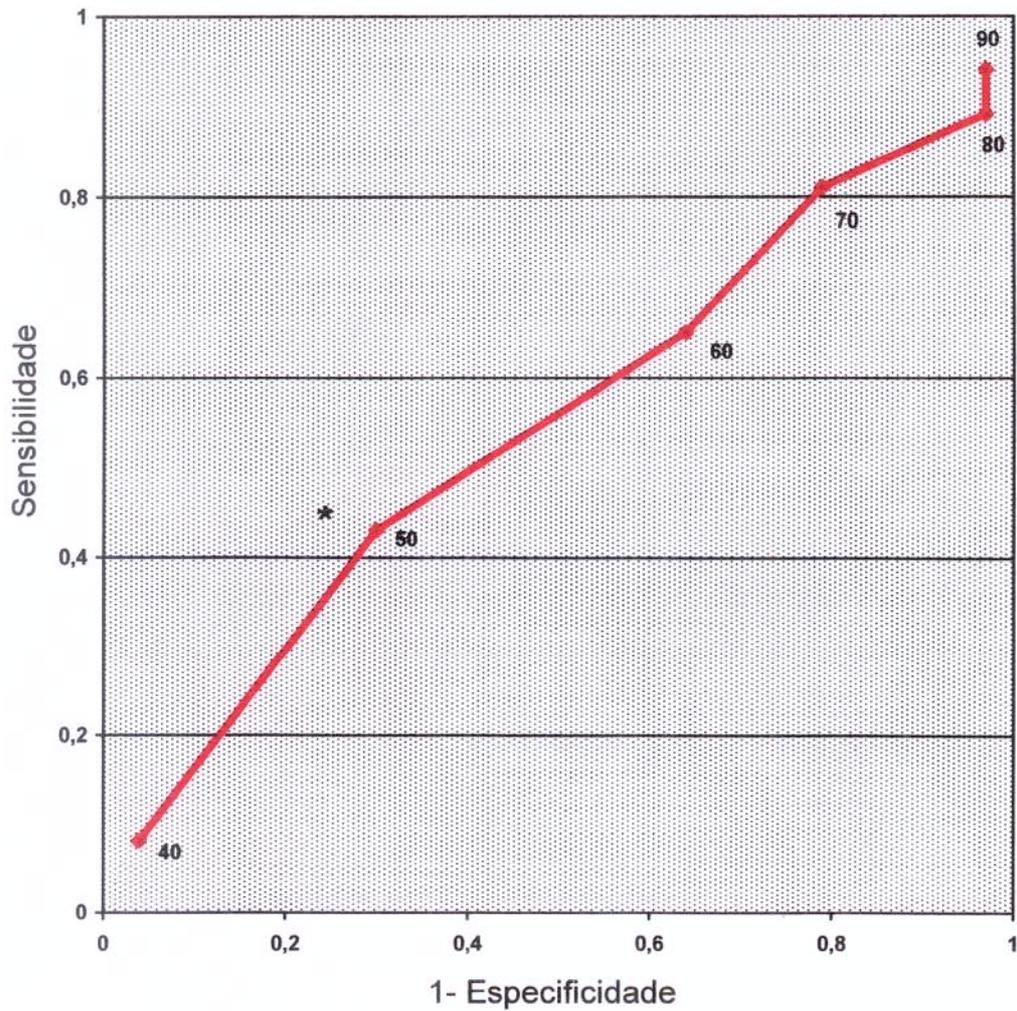
Desempenho do HDL colesterol como marcador plasmático de diminuição de massa óssea (osteopenia e osteoporose), tendo como padrão-ouro a densitometria óssea, na coluna lombar de mulheres menopausadas.

DMO. Coluna Lombar (g/cm <sup>2</sup> )	HDL colesterol (mg %)						
	30-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100
Normal	02	08	11	05	06	00	01
Osteopenia	03	11	05	06	03	00	00
Osteoporose	00	02	03	00	00	02	02
Sensibilidade	08	43	65	81	89	94	
Especificidade	94	70	36	21	03	03	
V.P.P.	60	61	68	53	51	52	
V.P.N.	48	52	48	50	20	33	

   melhor sensibilidade e especificidade

**FIGURA 5**

Curva R.O.C. do HDL total como preditor de diminuição de DMO na coluna lombar (L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>) de mulheres menopausadas.



\* ponto com sensibilidade de 43% e especificidade de 70%, o mais próximo do canto superior esquerdo da figura.

Também os níveis da lipoproteína de baixa densidade (LDL colesterol) apresentaram sensibilidade e especificidade baixas quando utilizadas como indicativo de diminuição de massa óssea, na coluna lombar. O melhor ponto de corte foi de 110mg% (Figura 6) (Tabela 22).

**TABELA 22**

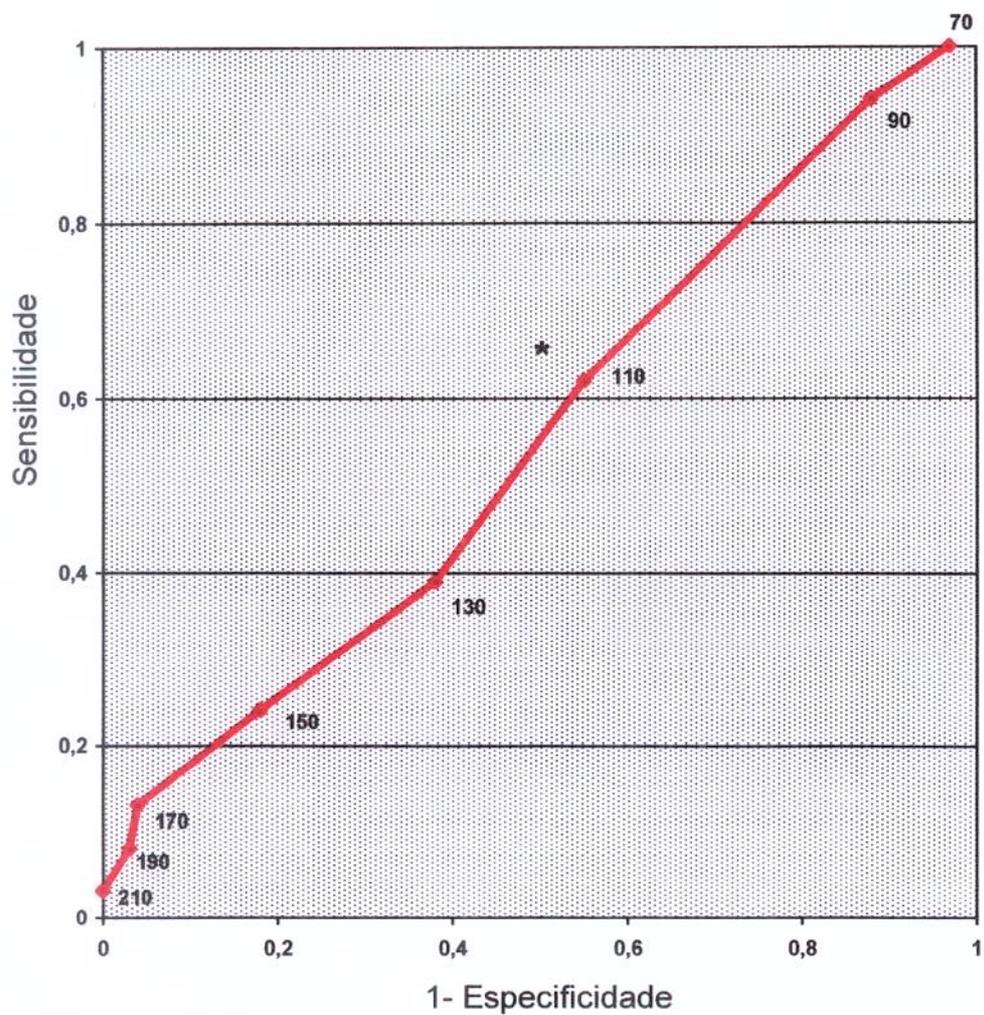
Desempenho do LDL colesterol como marcador plasmático de diminuição de DMO (osteopenia e osteoporose), tendo como padrão-ouro a densitometria óssea, na coluna lombar em mulheres menopausadas.

DMO Coluna lombar (g/cm <sup>2</sup> )	LDL Colesterol (mg%)								
	50-70	71-90	91-110	111-130	131-150	151-170	171-190	191-220	221-230
Normal	01	03	11	05	07	05	00	01	00
Osteopenia	00	01	10	06	04	04	01	01	01
Osteoporose	00	01	02	03	01	00	01	01	00
Sensibilidade	100	94	62	38	24	13	08	03	
Especificidade	03	12	45	61	82	97	97	100	
V.P.P.	54	55	56	52	60	83	75	100	
V.P.N.	100	67	52	46	49	50	48	48	

  melhor sensibilidade e especificidade

**FIGURA 6**

Curva R.O.C. do LDL colesterol como preditor de diminuição de DMO na coluna lombar (L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>) de mulheres menopausadas.



\* ponto com sensibilidade de 62% e especificidade de 45%, o mais próximo do canto superior esquerdo da figura.

## ***6. DISCUSSÃO***

---

---

## 6 - DISCUSSÃO

A proposição principal desse estudo foi a de avaliar se existe correlação entre algumas variáveis do perfil lipídico e a densidade mineral óssea em mulheres menopausadas. Representa uma tentativa de verificar se mulheres com maior risco de desenvolver doença cardiovascular têm, também, um maior risco para osteoporose. Concluiu-se não ter sido o perfil lipídico um bom indicador da densidade óssea, pois estatisticamente observaram-se resultados contraditórios. Os resultados demonstraram que níveis plasmáticos elevados de colesterol total associaram-se à menor DMO e níveis elevados da relação lipoproteína de baixa densidade e alta densidade, ou seja, também de risco para doença cardiovascular, associaram-se à maior densidade mineral óssea. Obtiveram-se estes resultados contraditórios, utilizando-se a análise de regressão. É importante dizer que esta análise tem um caráter descritivo, ou seja, de mostrar como a densidade óssea se comportou em relação ao perfil lipídico. Não foi possível obter estimativas confiáveis da densidade mineral óssea através do perfil lipídico.

Cabe considerar também que, para qualquer valor das categorias do perfil lipídico avaliadas, encontraram-se uma sensibilidade e uma especificidade baixas em relação à DMO, para um mesmo valor. Em outras palavras, a capacidade dos níveis de colesterol total e de algumas de suas frações em prever a ocorrência de menores valores de DMO foi muito baixa nessa

população estudada. Também foi baixa sua capacidade de diagnosticar que não existe diminuição da massa óssea. O ponto de corte utilizado para as variáveis do perfil lipídico no cálculo de sua sensibilidade e especificidade como indicativo da massa óssea, foi obtido através da curva R.O.C., que representa a relação entre a sensibilidade e a especificidade dos diferentes valores das categorias do perfil lipídico. O valor ponto de corte com sensibilidade e especificidade melhor equilibradas é o que se encontra mais próximo do ângulo superior esquerdo. Quanto mais retilínea for a curva, mais próxima à diagonal, pior o desempenho do teste. Em resumo, um teste com sensibilidade e especificidade baixas em relação à DMO é inadequado para ser utilizado rotineiramente para esse fim, pois sua capacidade diagnóstica não é diferente do simples acaso.

Os testes sensíveis são úteis nos estágios iniciais de um processo diagnóstico sugerido, quando as várias possibilidades são consideradas e deve ser positivo na presença da doença. Já os testes específicos são úteis para confirmar um diagnóstico por outros dados. Um teste altamente específico é raramente positivo na ausência da doença. Em resumo, utilizam-se os testes diagnósticos em situações em que se deseja excluir doenças e os erros podem ocorrer devido à escolha de um padrão impróprio de validade, vícios no julgamento do desempenho, o acaso e o espectro de pacientes nos quais o teste é aplicado (FLETCHER et al., 1991). É provável que, no caso desse estudo, as diferenças nos resultados em relação à literatura (BAGBOZAN et al.,

1993; SOO et al., 1993) devam-se principalmente às diferenças entre as populações estudadas.

Enfatiza-se muito o perfil lipídico como um importante fator de risco para doença cardiovascular, sobretudo em mulheres menopausadas. De forma similar ao observado nessa casuística, na qual se constataram valores plasmáticos médios de LDL colesterol, das relações colesterol total / HDL colesterol e LDL colesterol / HDL colesterol normais, a experiência anterior do Ambulatório de Menopausa do CAISM/UNICAMP mostrou que, nessa população, com nítido predomínio de mulheres com idade sexta década, o colesterol total estava normal ( $< 240$  mg %) em 90,4% dos 235 casos avaliados, as frações do LDL - colesterol, HDL - colesterol e VLDL - colesterol encontravam-se sem alterações respectivamente, em 99,1%, 96,8% e 86,3% dos casos. Também as relações colesterol total / HDL (Castelli 1) e LDL / HDL (Castelli 2) encontravam-se, respectivamente, sem alterações em 95,3% e 97,6% das pacientes. (PINTO-NETO et al., 1991).

Um estudo populacional realizado na região metropolitana de São Paulo, habitada por uma população de baixa renda, detectou que cerca de 15% deste grupo apresentavam colesterol total sérico acima de 220 mg%, sendo que os valores da normalidade situam-se até 200 mg% (MARTINS, 1989). Em Porto Alegre, em 1988, DUNCAN observou terem sido os níveis de colesterol da população, distribuída por idade semelhantes aos apresentados pela população

norte-americana, ou seja, distantes dos valores ideais. Em Fortaleza, ROUQUAIROL, em 1987, observou que níveis de colesterol elevados acima de 250 mg% apresentaram uma associação positiva com o padrão social de habitação, com frequência de 2,8% na favela, 11% no conjunto popular e 14,1% na categoria "mansão". Resultados semelhantes foram observados em Ribeirão Preto, São Paulo, por DRESSLER, em 1991. Um estudo nacional que utilizou o mesmo método, realizado em cinco capitais, estimou maior prevalência de hipercolesterolemia (colesterol acima de 240 mg%) em Porto Alegre, seguido por São Paulo, Salvador, Curitiba e Goiânia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1989). Assim, pode-se considerar que talvez um dos pontos importantes para a inconsistência dos resultados deste estudo se deva provavelmente às diferenças na prevalência de alterações no perfil lipídico, tanto em relação aos estudos nacionais como aos estudos internacionais ( BAGBOZAN et al., 1993; SOO et al., 1993).

A literatura é extensa, principalmente advogando o impacto dos vários esquemas disponíveis para terapia de reposição hormonal, melhorando o perfil lipídico, ou seja, proporcionando proteção contra as doenças cardiovasculares. Compreende-se, desta maneira, porque os médicos que atendem a estas mulheres solicitam quase que rotineiramente a quantificação do colesterol total e de suas frações, a fim de avaliar o risco para elas (FERNANDES & PEREIRA FILHO, 1995).

Em relação á osteoporose, não existem ainda, no Brasil, estudos epidemiológicos elucidativos sobre sua freqüência e importância, e o médico e o doente brasileiros não se encontram devidamente informados sobre a natureza, medidas diagnósticas, preventivas e terapêuticas em relação a esta enfermidade (OSTEOPOROSIS, 1995).

A preocupação com a osteoporose no Brasil é recente e motivou a realização de um grande estudo coordenado pelo Ministério da Saúde, intitulado Osteoporose - Brasil Ano 2000, cujos resultados, divulgados em 1995, demonstraram, entre outras conclusões, que os principais indivíduos acometidos pela osteoporose são predominantemente mulheres acima de 55 anos de idade e que os médicos consultados reconheceram a radiologia e a densitometria óssea como os métodos mais freqüentemente utilizados. No entanto, entre os impedimentos para melhorar o atendimento ao doente osteoporótico, destacaram-se principalmente os problemas econômicos, tanto para o diagnóstico como para o tratamento. Seria, portanto, uma novidade da maior importância se tivéssemos confirmado a possibilidade de diminuição da propedêutica básica para esta população de risco.

Discute-se muito, mesmo em nível mundial, a importância dos fatores de risco relacionados à osteoporose involucional, destacando-se que o sexo feminino e a pós-menopausa, bem como a idade e o tempo de deficiência

estrogênica, são considerados riscos bem estabelecidos para esta doença (RIGGS & MELTON, 1995). A experiência do Ambulatório de Menopausa do CAISM-UNICAMP também demonstrou a importância da idade e do tempo de pós-menopausa como fatores de risco para a diminuição da massa óssea (COSTA PAIVA et al., 1995). Relembramos que a casuística desse estudo foi representada principalmente por mulheres com idade abaixo de 55 anos e recém - menopausadas. Esperava-se, pois, o elevado porcentual de pacientes com densidade mineral óssea normal, nos distintos locais avaliados e pode ele também explicar as diferenças nos resultados observados em relação aos estudos de SOO e cols. (1993) e BAGBOZAN e cols. (1993).

A questão do reconhecimento desses fatores de risco para osteoporose tem importância fundamental e tem sido motivo de grandes discussões pela maioria dos especialistas no assunto. A razão fundamental para este destaque é que na atualidade, se questiona, mesmo em países ricos e desenvolvidos, se há necessidade de todas as mulheres se submeterem à quantificação da massa óssea, principalmente através da utilização da densitometria óssea. Neste sentido, CUMMINGS & DENNIS BLACK, em 1986, destacaram o interesse crescente dos profissionais da saúde e das mulheres em relação às conseqüências da osteoporose, ressaltando a disponibilidade de técnicas não invasivas de quantificação de massa óssea, levando a um rápido aumento da prática do rastreamento em mulheres sem fatores de risco para esta doença. Estes autores citaram que, em 1984, havia cerca de 25 clínicas,

oferecendo quantificação não invasiva da massa óssea em São Francisco, EUA e em 1986 este número aumentou para aproximadamente 500. Este aumento ocorreu apesar de tal rastreamento não ser recomendado pela maioria dos estudiosos e de conceituadas instituições como a Força Tarefa Canadense de Exames de Saúde Periódicos (1984) e pelo Comitê de Saúde do Colégio Americano de Medicina (1986) (CUMMINGS & DENNIS BLACK, 1986).

No Brasil, apesar de todas as considerações que se podem fazer com relação aos problemas e ao sistema de saúde, observa-se uma preocupação dos profissionais envolvidos e das pacientes com a quantificação da massa óssea. Os grandes centros nacionais já possuem inúmeras clínicas especializadas nestes procedimentos, a exemplo do que ocorreu na década passada, em São Francisco-EUA, ou seja, ao contrário da simplificação da propedêutica necessária para o atendimento da mulher menopausada, observa-se o inverso. Tal fato acarreta um aumento significativo no custo, tanto para a paciente como para o Sistema de Saúde.

Baseados nestas recomendações e com os relatos de SOO e colaboradores em Seul-Coréia (1993) e BAGBOZAM e colaboradores, em Istambul-Turquia (1993), que demonstraram haver correlação entre o perfil lipídico desfavorável e a diminuição da massa óssea, esperava-se observar um resultado similar, o que não ocorreu. Cabe ressaltar que o tamanho amostral calculado para o presente estudo baseou-se na experiência destes autores.

Acrescente-se ainda que SOO e colaboradores utilizaram apenas análise de covariância, enquanto nesse estudo utilizaram-se análises de correlação e validação de teste diagnóstico. Pode-se, portanto, supor que a diferença dos resultados observados entre esse estudo e a literatura consultada deva-se, principalmente, às diferenças nas características das populações com relação à prevalência tanto dos fatores de risco, como das doenças na população avaliada, pois esta é mais importante do que a sensibilidade / especificidade na determinação dos valores preditivos, que foram baixos neste estudo (FLETCHER et al., 1991).

Este fato é importante, pois tem implicações quando se revisa a literatura médica buscando informações úteis ao contexto clínico. Os dados destas publicações são, freqüentemente, obtidos em populações onde a prevalência da doença grave é relativamente alta. Como resultado, os relatos dos valores preditivos na literatura médica podem ser errôneos se os testes são aplicados em contextos menos selecionados. Alguns destes estudos comparam o desempenho de um teste em um número de pacientes sabidamente doentes e igual número de pacientes sem a doença em questão, resultando em valores preditivos falsamente elevados, pois a prevalência da doença neste contexto é em torno de 50%, o que raramente corresponde ao grupo natural de pacientes no qual o teste vai ser aplicado (FLETCHER et al., 1991).

Cabe ainda considerar ser aceitável que uma paciente mais jovem apresente, dependendo do seu estilo de vida, um perfil lipídico desfavorável. Ao contrário, a diminuição da massa óssea é um processo mais lento, que se acentua, sobretudo, em mulheres menopausadas, geralmente em faixa etária mais elevada.

Outra questão fundamental é que também a sensibilidade e especificidade dos fatores de risco para osteoporose são baixas, e muitos autores advogam que as mulheres se submetam a um rastreamento para determinar sua densidade mineral óssea, ao menos uma vez em suas vidas, como uma medida de sua massa esquelética. Não existe, desafortunadamente, consenso em relação ao método que tenha melhor custo-efetividade para tal rastreamento. Neste sentido, os marcadores bioquímicos para perda óssea poderiam ser de grande utilidade. Entre os mais comumente estudados está a osteocalcina sérica que, em níveis elevados, indica formação óssea. Também se aceita que a diminuição da função ovariana é acompanhada por um aumento na excreção do cálcio e da hidroxiprolina urinários (EYRE, 1996; CHRISTIANSEN, RIIS, RODBRO, 1987). Um aumento nos níveis séricos de fosfatase alcalina demonstra um concomitante aumento na formação óssea (ISMAIL et al., 1986). Estes métodos bioquímicos, apesar de não serem rotineiramente aplicados na atualidade, como preditores do risco ou do diagnóstico, representam uma importante contribuição ao estudo da osteoporose. Acredita-se que se pudesse demonstrar que o perfil lipídico

representa também um marcador bioquímico para osteoporose, ter-se-ia obtido uma importante contribuição, tanto para o diagnóstico como para o rastreamento de mulheres de risco para fraturas osteoporóticas.

Têm-se também realizado tentativas buscando correlacionar o osso e a pele, através de seu componente principal, que é o colágeno tipo I. A espessura cutânea e seu conteúdo de colágeno diminuem com a idade. De forma análoga, a diminuição da densidade mineral óssea é especialmente notável após a menopausa. Tem-se sugerido ser o hipoestrogenismo menopáusicos a causa da diminuição do colágeno tipo I, tanto a nível ósseo como cutâneo. Todavia, os resultados demonstraram que as medidas ultrassonográficas da espessura cutânea e as medidas da densidade mineral óssea, através da tomografia computadorizada quantitativa, foram escassas e concluiu-se que não se podem utilizar as medidas das pregas cutâneas para rastreamento da diminuição da massa óssea (SMEETS et al., 1994).

BAUER, GRADY, PRESSMAN, também em 1994, relataram que, apesar da possível relação entre a espessura da pele e a densidade mineral óssea, a associação é muito fraca para utilidade prática (BAUER et al., 1994). MASCARENHAS, GARCIA E COSTA, GALVÃO TELES (1994), estudaram a correlação entre o conteúdo corporal de tecido gorduroso e a massa óssea, em mulheres com menopausa cirúrgica e fisiológica e observaram que, nos casos de menopausa cirúrgica, a quantidade de tecido gorduroso não influenciou o

esqueleto, ao contrário dos casos com menopausa fisiológica, nos quais a massa óssea apresentou-se dependente do tecido gorduroso (MASCARENHAS et al., 1994).

Outras correlações têm sido testadas. Assim, FOX & CUMMINGS em 1995, estudaram se a ligadura tubária era um fator de risco para diminuição da massa óssea. Concluíram que estas mulheres apresentaram pequenas alterações na massa óssea, insuficientes para aumentar o risco de fraturas osteoporóticas (FOX & CUMMINGS, 1995). Talvez possamos considerar que o que estas pesquisas estejam informando é que, como afirmaram TORGERSON, DONALDSON, RUSSEL, em 1995, o rastreamento das populações através de correlações com outros aspectos conseqüentes ao hipoestrogenismo, para detectar osteoporose, continua sendo uma atividade pertencente à investigação (TORGERSON et al., 1995).

Faz-se importante, ainda, ressaltar um dado inesperado que ocorreu nesse estudo. Observou-se associação inversa entre o HDL colesterol e a massa óssea, através da análise de regressão linear simples. Um perfil de risco para doença cardiovascular apresenta níveis mais baixos de HDL colesterol, concomitantemente com elevação dos níveis de LDL colesterol e de colesterol total. Esse foi um resultado inesperado, pois não houve associação com as outras frações do perfil lipídico quando se utilizou o mesmo cálculo estatístico. É mais inesperado por ser uma correlação inversa, ou seja, quanto melhor for o

perfil lipídico (maiores níveis de HDL colesterol), menores os valores de DMO observados. Embora a correlação entre níveis de HDL colesterol e a presença de doença coronariana aterosclerótica precoce já esteja bem estabelecida, ainda permanece incerto o mecanismo exato pelo qual ocorre a proteção contra a doença cardiovascular pela elevação desta fração (BARTER & RYE, 1996).

Outra consideração a respeito de a associação HDL colesterol e massa óssea nesse estudo refere-se ao fato da amostra populacional analisada ter apresentado maior concentração de mulheres com níveis plasmáticos de HDL colesterol na faixa de baixo risco para doença cardiovascular, com um número muito pequeno de pacientes com esta fração alterada. É importante lembrar ter sido o uso da terapia de reposição hormonal um critério de exclusão para participação desse estudo.

Na análise de regressão múltipla, observou-se também uma correlação negativa entre o índice de Castelli 2 e a massa óssea. Como o índice de Castelli 2 representa a relação do LDL / HDL colesterol, esperava-se encontrar valores elevados deste com menores valores de DMO, o que não ocorreu. Logo este resultado também foi inconsistente.

A literatura relata claramente que uma significação estatística não é o mesmo que uma significação médica, e esta questão é objeto de polêmica (SEUC, 1996). Os resultados dessa pesquisa ilustraram claramente esta

questão. As causas mais comentadas e relacionadas a este tipo de resultado referem-se a deficiências metodológicas e estatísticas que ocorrem, principalmente durante o desenho dos estudos, destacando-se a importância da inclusão de especialistas nestes temas, em todas as investigações (MAINLAND, 1982; SHEEHAM, 1994; SEUC, 1996). Saliente-se que isto não ocorreu nessa pesquisa, uma vez que o protocolo foi desenhado, avaliado e discutido em diversos momentos com especialistas. Discutiu-se a adequada eleição da amostra e o tamanho amostral suficiente, que são erros freqüentemente citados (SHEEHAN, 1994).

Particularmente, entendemos que o atendimento à mulher menopausada, numa realidade como a brasileira, onde os núcleos de assistência médica em nível primário, responsáveis pelo atendimento da maior parte da população, não estão suficientemente equipados para os diagnósticos e nem adequadamente orientados em relação às diferentes perspectivas terapêuticas, deve basear-se nos aspectos preventivos em relação a todas as doenças que acometem esta faixa etária, priorizando-se a prevalência dos fatores de risco identificados. Apesar do papel que ocupa o perfil lipídico para a ocorrência da doença cardiovascular, não se recomenda a sua quantificação sistematicamente. Em relação à osteoporose, também se considera que a densitometria óssea não deve ser realizada de rotina. A prevenção de doença cardiovascular e osteoporose deve ser centrada rotineiramente no reconhecimento dos fatores de risco e mudança de hábitos de vida.

Finalmente, pensamos que, entre outros pontos, a não confirmação de uma hipótese não significa que não se deva insistir no uso de recursos nesta linha de pesquisa. Lembramos que a população desse estudo constituiu-se de um número pequeno de mulheres relativamente jovens e recém menopausadas, que procuraram assistência médica. O tamanho amostral não foi calculado baseando-se na prevalência de mulheres com perfil lipídico alterado ou com diminuição da massa óssea e, portanto, as conclusões não devem ser generalizadas. Acreditamos que, pela importância do assunto, novos estudos devam ser efetuados, levando-se em consideração, principalmente, a prevalência de alterações do perfil lipídico e de massa óssea nas populações a serem avaliadas e o maior tempo de menopausa.

## ***7. CONCLUSÕES***

---

---

## 7 - CONCLUSÕES

1 - Os valores médios do LDL colesterol , índice de Castelli 1 e índice de Castelli 2 apresentaram-se normais. Apenas os valores de colesterol total e HDL colesterol mostraram-se dentro dos níveis considerados de risco moderado para DCV.

2 - Aproximadamente 70% das pacientes apresentaram valores da DMO dentro da normalidade no colo do fêmur e trocânter, 60% no triângulo de Wards e menos de 50% na coluna lombar.

3. - Através da análise univariada, os níveis plasmáticos do colesterol total, LDL colesterol, relação colesterol total / HDL; relação LDL/HDL colesterol não apresentaram correlação estatisticamente significativa com a densidade mineral óssea quantificada no fêmur (colo, triângulo de Wards e trocânter) e na coluna lombar (L<sub>2</sub> - L<sub>4</sub> ). Somente houve significação estatística pela análise univariada entre os níveis da HDL e a DMO, relação esta que foi inversa, ou seja, níveis maiores de HDL correlacionaram-se com menor densidade mineral óssea.

4 - Através da análise múltipla, observou-se que valores do colesterol total acima de 240 mg % correlacionaram-se inversamente com a densidade mineral óssea, ou seja, quanto maior o colesterol, menor a massa óssea. A relação LDL/HDL colesterol também apresentou significação estatística, porém, com relação direta, ou seja, quanto maior esta relação, maior a massa óssea. Clinicamente, essas variáveis do perfil lipídico correlacionaram-se com a DMO de forma inconsistente

5 - O desempenho do colesterol total, LDL e HDL em relação ao colo do fêmur e a coluna lombar apresentou sensibilidade e especificidade baixas e em torno de 50%, não devendo, desta maneira, ser utilizado como indicativo de diminuição de DMO.

## **8. ANEXOS**

---

---

## 8 - ANEXOS

### ANEXO 1

#### Ficha Clínica

HC: □□□□□□	N° do estudo: □□		
1. Dados pessoais			
Idade	□□	anos	
Idade na menopausa	□□	anos	
Tempo de menopausa	□□	anos	
2. Dados clínicos e resultados dos exames			
peso	□□□□□g	estatura	□□□ cm BMI □□□
# perfil lipídico: (mg%)			
colesterol total	□□□	triglicérides	□□□
HDL col	□□□	LDL col	□□□ VLDL col □□□
Índice de Castelli 1	□□□	Índice de Castelli 2	□□□
# Densidade óssea			
	MBD g/cm <sup>3</sup>	%adulto	%idade
Fêmur	□□□□□ ±□□□	□□□	□□□
Colo	□□□□□ ±□□□	□□□	□□□
Wards	□□□□□ ±□□□	□□□	□□□
Trocânter	□□□□□ ±□□□	□□□	□□□
Coluna lombar	□□□□□ ±□□□	□□□	□□□
# Observação:			
_____			
_____			
# Assinatura: _____		Data: □□/□□/□□	

ANEXO 2

HLZB/UNICAMP  
HLZ8C/HLZ8C04

HOSPITAL DAS CLINICAS  
SISTEMA DE LABORATORIO  
SERVICO DE BIOQUIMICA

PAG: 01  
EMISSAO:  
HORA:

SERVICO: BIOQ CELULA 23 - SELECTRA 1  
EXAME: FLIPIDO PERFIL LIPIDICO ZERO

NUM. INTERNO: \_\_\_\_\_ NUM. REQUISICAO: \_\_\_\_\_ NUM. EXAME: \_\_\_\_\_

HC: \_\_\_\_\_  
IDADE: \_\_\_\_\_ COR: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_  
HC -HOSPITAL DAS CLINICAS UNICA - AMBULATORIO  
MEDICO REQ.: \_\_\_\_\_ TEL/RAMAL: \_\_\_\_\_  
H.D./JUSTIF.: \_\_\_\_\_

OBS. MEDICAS:  
EXAMES COLETADOS: PHEPO PELETRO PRENALO FLIPIDO HMG

\*\* INFORMACOES DA COLETA \*\* DATA: \_\_\_\_\_ HORA: \_\_\_\_\_  
MATERIAL: SAN FATOR MULTIPLICADOR: \_\_\_\_\_  
\*\* RESULTADO DO EXAME \*\*

COLESTEROL TOTAL \_\_\_\_\_ mg/dL  
TRIGLICERIDES \_\_\_\_\_ mg/dL

OBSERVACOES:

RESULTADO:

COLESTEROL: (até 200 mg%)  
HDL-COLESTEROL: (H = 30 a 70 mg%)  
(M = 30 a 85 mg%)  
LDL-COLESTEROL: (H = 80 a 130 mg%)  
(calculado) (M = 70 a 130 mg%)  
VLDL-COLESTEROL:  
(calculado)  
TRIGLICÉRIDES: (até 200 mg%)

### ANEXO 3

S E R V I Ç O M E D I C I N A N U C L E A R  
HOSPITAL DAS CLÍNICAS - UNICAMP

-----  
RESULTADO DE EXAME DE MEDICINA NUCLEAR  
-----

NOME: \_\_\_\_\_ H.C. : \_\_\_\_\_  
Clínica/Amb.: \_\_\_\_\_ Leito: \_\_\_\_\_ Ramal: \_\_\_\_\_  
MÉDICO: \_\_\_\_\_ TEL: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_\_

MAPEAMENTO DA DENSIDADE ÓSSEA ( DENSITOMETRIA ):

A densidade mineral óssea (DMO) é expressa em  $g/cm^2$  e em percentual da DMO do adulto jovem. Os limiares de fratura para a coluna lombar e colo femoral correspondem a DMO de  $0,98 g/cm^2$  e  $0,78 g/cm^2$  respectivamente. Valores abaixo de  $0,90 g/cm^2$  e  $0,70 g/cm^2$ , indicam osteoporose (Borden e Mazess, Top.Geriatr.Rehabil. 4:1-12, 1989).

Os dados fornecidos neste relatório estão arquivados em computador para estudos comparativos ulteriores.

- 1) - Coluna lombar:(L2 a L4)  
DMO: -,--  $g/cm^2$                       -- % do adulto jovem
- 2) - Fêmur direito:
  - a) Colo  
DMO: -,--  $g/cm^2$                       -- % do adulto jovem
  - b) Triângulo de Ward  
DMO: -,--  $g/cm^2$                       -- % do adulto jovem
  - c) Trocanter  
DMO: -,--  $g/cm^2$                       -- % do adulto jovem

INTERPRETAÇÃO:

\_\_\_\_\_  
Dr.Marcelo Livorsi da Cunha  
CRM 66209

\_\_\_\_\_  
Prof.Dr.Edwaldo E.Camargo  
CRM 11625

Resp. Serv. Med. Nuclear

Caixa Postal: 6142  
Telefone: (0192) 397825

CEP: 13081-970 Campinas-SP-Brasil  
FAX: (0192) 398350

HOSPITAL DAS CLINICAS - UNICAMP

SERVICO DE MEDICINA NUCLEAR

Tel.(0192) 39-7825 FAX: (0192)39-8350 Cx.Postal: 6142

PATIENT ID:

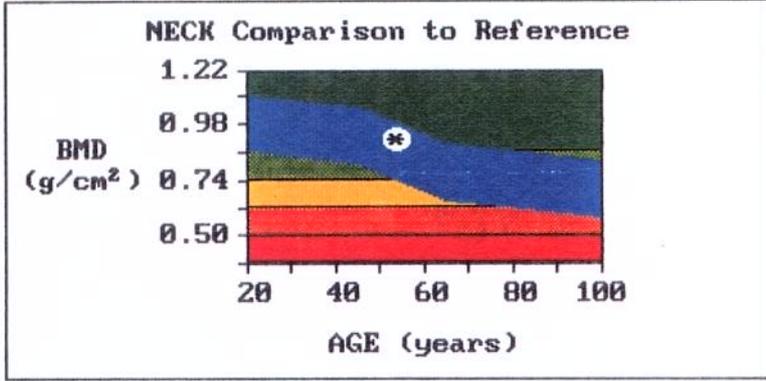
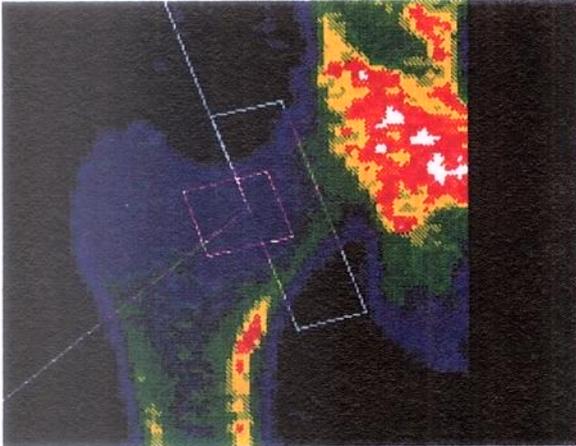
SCAN: 3.6z 14.06.95

NAME:

ANALYSIS: 3.6z 14.06.95

ID: HC 127728-8

SCAN DATE: 14.06.95



NECK BMD (g/cm<sup>2</sup>)<sup>1</sup> **0.916 ± 0.02**  
 NECK % Young Adult<sup>2</sup> **93 ± 3**  
 NECK % Age Matched<sup>3</sup> **107 ± 3**

**LUNAR®**

IMAGE NOT FOR DIAGNOSIS

Age (years).....	54	Large Standard.....	262.89	Scan Mode.....	Medium
Sex.....	Female	Medium Standard.....	195.86	Scan Type.....	DPX
Weight (Kg).....	57.0	Small Standard.....	138.90	Collimation (mm).....	1.68
Height (cm).....	157	Low keV Air (cps)...	774087	Sample Size (mm).....	1.2x 1.2
Ethnic.....	White	High keV Air (cps)..	460189	Region height (mm)...	60.0
System.....	6849	Rvalue (%Fat).....	1.342(24.9)	Region width (mm)....	15.0
Side.....	Right	Current (uA).....	750	Region angle (deg)...	73

NECK	: BMC <sup>5</sup> (grams) =	4.97	AREA <sup>5</sup> (cm <sup>2</sup> ) =	5.42
WARDS	: BMC <sup>5</sup> (grams) =	2.35	AREA <sup>5</sup> (cm <sup>2</sup> ) =	3.27
TROCH	: BMC <sup>5</sup> (grams) =	9.77	AREA <sup>5</sup> (cm <sup>2</sup> ) =	11.62

REGION	BMD <sup>1</sup> g/cm <sup>2</sup>	Young Adult <sup>2</sup> %	Z	Age Matched <sup>3</sup> %	Z
NECK	0.916	93	-0.53	107	0.52
WARDS	0.720	79	-1.46	98	-0.13
TROCH	0.841	106	0.46	117	1.09

1 - See appendix E on precision and accuracy. Statistically 68% of repeat scans will fall within 1 SD.

2 - Brazil Femur Reference Population, Ages 20-45. See Appendices.

3 - Matched for Age, Weight(males 50-100kg; females 35-80kg), Ethnic.

5 - Results for research purposes, not clinical use.

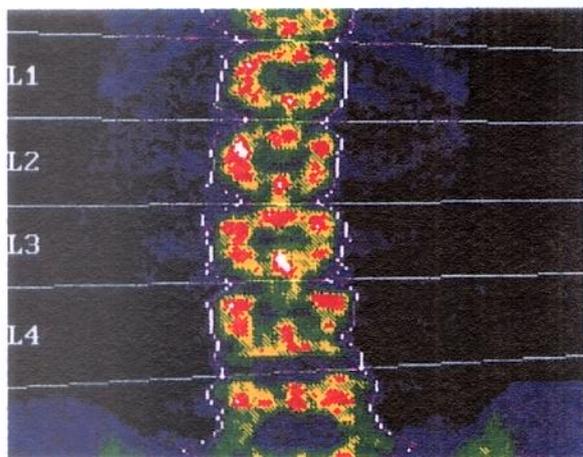
HOSPITAL DAS CLINICAS - UNICAMP  
 SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR

Tel.(0192) 39-7825 FAX: (0192)39-8350 Cx.Postal: 6142

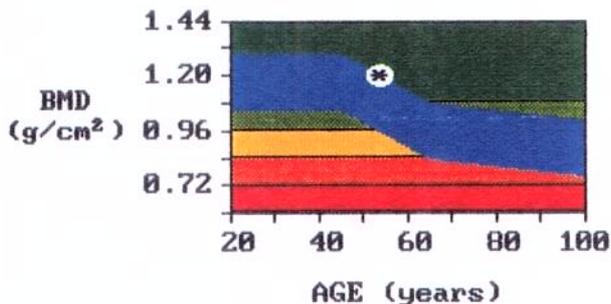
PATIENT ID:  
 NAME:

SCAN: 3.6z 14.06.95  
 ANALYSIS: 3.6z 14.06.95

ID: HC 127728-8 SCAN DATE: 14.06.95



L2-L4 Comparison to Reference



L2-L4 BMD (g/cm<sup>2</sup>)<sup>1</sup> 1.198 ± 0.01  
 L2-L4 % Young Adult<sup>2</sup> 100 ± 3  
 L2-L4 % Age Matched<sup>3</sup> 112 ± 3

LUNAR®

IMAGE NOT FOR DIAGNOSIS

Age (years).....	54	Large Standard.....	262.89	Scan Mode.....	Medium
Sex.....	Female	Medium Standard.....	195.86	Scan Type.....	DPX
Weight (Kg).....	57.0	Small Standard.....	138.90	Collimation (mm).....	1.68
Height (cm).....	157	Low keV Air (cps)...	774087	Sample Size (mm).....	1.2x 1.2
Ethnic.....	White	High keV Air (cps)...	460189	Current (uA).....	750
System.....	6849	Rvalue (%Fat).....	1.369(11.4)		

REGION	BMD <sup>1</sup> g/cm <sup>2</sup>	Young Adult <sup>2</sup>		Age Matched <sup>3</sup>	
		%	Z	%	Z
L1	1.112	98	-0.15	111	0.94
L2	1.179	98	-0.18	110	0.92
L3	1.288	107	0.73	120	1.83
L4	1.141	95	-0.49	107	0.60
L1-L2	1.146	100	-0.03	112	1.06
L1-L3	1.195	102	0.21	115	1.30
L1-L4	1.179	100	-0.01	112	1.08
L2-L3	1.235	103	0.29	115	1.38
L2-L4	1.198	100	-0.02	112	1.07
L3-L4	1.206	100	0.05	113	1.14

1 - See appendix E on precision and accuracy. Statistically 68% of repeat scans will fall within 1 SD.

2 - Brazil AP Spine Reference Population, Ages 20-45. See Appendices.

3 - Matched for Age, Weight(males 50-100kg; females 35-80kg), Ethnic.

## ANEXO 4

### Termo de Consentimento

Pesquisa: Associação entre o perfil lipídico e a densidade mineral óssea em mulheres menopausadas

Eu, \_\_\_\_\_ abaixo-assinada, aceito participar de um estudo sobre colesterol e osteoporose nas mulheres menopausadas. Fui informada que a escolha para participar do estudo se deve por ser a minha primeira consulta médica no Ambulatório de Menopausa. Para participar, deverei comparecer ao Laboratório de Patologia Clínica do HC-UNICAMP, no dia \_\_\_\_\_, às 08:00 horas da manhã, com meu cartão de identificação do HC, estando em jejum desde às 20:00 horas da noite anterior, para uma única coleta de 10ml de sangue, com seringa e agulhas descartáveis. Após a coleta do sangue será oferecido café da manhã. Também realizarei um exame chamado densitometria óssea (semelhante ao raio X), no Laboratório de Medicina Nuclear no HC-Unicamp, no dia \_\_\_\_\_, às 08:00 horas da manhã, com meu cartão de identificação do HC, não havendo necessidade de preparo especial (jejum ou utilização de medicamento) para o exame. Receberei os passes de ônibus para comparecer para a realização dos exames laboratoriais. Fui informada que estes exames não acarretarão problemas para minha saúde e que meu nome não aparecerá em nenhum momento. Também fui informada que eu posso desistir do estudo em qualquer momento, sem prejuízo para o meu acompanhamento e/ou tratamento. Em caso de qualquer dúvida, posso procurar o Dr. Silval no Ambulatório de Menopausa do CAISM-UNICAMP, às 3a. e 4a. feiras pela manhã, no telefone 239-7136, e os outros dias da semana no telefone 239-7842 (Estes telefones estarão anotados no meu cartão de identificação do HC).

\_\_\_\_\_  
assinatura da voluntária

HC: \_\_\_\_\_  
Nº do estudo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Dr. Silval Fernando Cardoso Zabaglia  
Pesquisador

## ***9. SUMMARY***

---

---

## 9 - SUMMARY

The objectives of this study were to evaluate the association between lipidic profile variables and bone mineral density (BMD) and whether these variables could be used as an indicator for bone mass in postmenopausal women. Postmenopausal women without any risk factors for cardiovascular disease and osteoporosis, and without hormone replacement therapy, who attended the Menopause Outpatient Clinic of the University of Campinas, during the year of 1995 were selected for this study. Serum measures of total cholesterol, high and low density lipoprotein were prospectively performed, and bone mass was evaluated by densitometry of lumbar spine and femur using a Lunar-DPX. Data analysis were performed using Student t test, multiple regression and diagnostic validation test. The mean age was 52 years old (SD=4,7) and mean time after menopause was 4 years (SD=3,2). There was not association between lipidic profile variables and bone mineral density, except to high density lipoprotein (HDL), which showed a inverse correlation, i.e., the higher levels of HDL were associated with bone mass decrease ( $p=0,001$ ). Multiple regression showed that total cholesterol levels higher than 240 mg% had a positive association with BMD ( $p=0,026$ ); and also the ratio between LDL and HDL (Castelli 2 index) showed a negative association with BMD ( $p=0,002$ ). The diagnostic validation test showed that all lipidic profile variables had low sensitivity and specificity as an indicator for osteoporosis. The conclusions are that lipidic profile variables did not show a significant association with bone mass and they could not be used as an indicator for bone mineral density.

## ***10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

---

---

## 10 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS\*

- ALDRIGHI, J. M. - Contraceptivos hormonais orais trifásicos: repercussões sobre o colesterol, triglicerídeos, lipoproteínas de alta e baixa densidade e apoproteínas A e B em usuárias acima de 35 anos. São Paulo, 1987. [Tese - Doutorado Escola Paulista de Medicina].
- ARMITAGE, P. - **Statistical Methods in Medical Research**. 3rd. printing, 1974.
- BAGBOZAN, G; BURSALI, A.; SERMET, A.; TASKIN, V. - The relation between serum lipid levels and postmenopause bone mass. **Anais do Sétimo Congresso Internacional de Menopausa de Estocolmo**, Suécia; junho, 1993 (poster).
- BARTER, P. J. & RYE, K.A. - High density lipoproteins and coronary heart disease. **Atherosclerosis**, **121**:1-12, 1996.
- BAUER, D.C.; GRADY, D.; PRESSMAN, A. - Skin Thickness, estrogen use and bone mass in older women. **Menopause**, **1**:131-6, 1994.
- BIANCO, A.C.; MARONE, M.M.S.; LEVIN, S. - Métodos de investigação diagnóstica da massa óssea. Corning Nichols Institute, California, 1996. p.1-72.

---

\* HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses. São Paulo, BIREME, 1990. 45p.

BORTOLETTO, C.C.R.; PATRIARCA, M.T.; SIMÕES, R.D.; BARACAT, E.C.;  
ANDRADE, P.M.; HAIDAR, M.A.; SZEJNELD, V.L.; NOVO, N.F.; LIMA, G.R.  
- Síndrome do climatério: avaliação da densidade óssea na pós-  
menopausa. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** 5:392-8, 1994.

BRINCAT, M; MONIZ, C.J.; STUDAD, J.W.; DARBY, A.; MAGOS, A.;  
EMBRIREY, G.; VERSI, E. - Long-term effects of the menopause and sex  
hormones on skin thickness. **Brit. J. Obstet Gynecol.**, 92:256-9, 1985.

CAMPBELL, S. & WHITEHEAD, M.I. - Oestrogen therapy and the menopausal  
syndrome. **Clin. Obstet. Gynecol.**, 4:31-47, 1977

CARNEIRO, R.A. - Repercussões sócio-econômicas da osteoporose no Brasil.  
Estimativas de Custos. **Arqu. Bras Med.**, 62:1, 1988.

CASTELLI, W.P.; ABLOTT, R.D.; MCNAMARA, P.M. - Hummary estimates of  
cholesterol used to predict coronary heart disease. **Circulation**, 67:730-4,  
1983.

CHOR, D.; FONSECA, M.J.M.; ANDRADE, C.R.; WAISSMANN, W.; LOTUFO,  
P.A. - Doenças cardiovasculares: panorama da mortalidade no Brasil. In:  
MINAYO, M.C.S. - Os muitos Brasis-saúde e população na década de 80.  
Editora Hucitec-Abrasco, 1995. p.57-86.

- COOPER, C. - Osteoporosis an epidemiological perspective: a review. **J. R. Soc. Med.**, **82**:753-7, 1989.
- COSTA PAIVA, L.; PINTO NETO, A.M.; PERROTI, M.A.; PEDRO, A.O.; LANE, E. - Influência dos fatores de risco para osteoporose sobre a massa óssea de mulheres climatéricas. Primer Congreso Latino Americano de Climaterio y Menopausia - Flascym'95, Buenos Aires - Argentina, Outubro de 1995.
- COX, D.R. - The analysis of binary data. Matheun e CO Ltd. London p.142, 1970
- CRISTIANSEN, C.; RIIS, B.J.; RODBRO, P - Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women. **Lancet**, **11**: 1105-8, 1987;
- CUMMINGS, S.R. & DENNIS BLACK, M.A. - Should perimenopausal women be screened for osteoporosis ? **Ann. Inter. Med.**, **104**:817-23, 1986.
- DAWBERT, T.R. - The framingham study. The epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge, Harvard University Press, 1980.
- DRESSLER, W. - Social and dietary predictors of serum lipids: a brazilian example. **Soc. Sci. Med.**, **32**:1229-35, 1991.
- DUNCAN, B.B.; BERGER, C.; Silva, M.L.S.; BASSANESI, S.L.; ACHUTTI, A.C. - Níveis séricos de colesterol em amostra representativa da população adulta de Porto Alegre. **Arq. Bras. Cardiol.**, **51**:385-90, 1988.

DECLARACION DE HELSINKI **BOL OF SANIT PANAM.** **108:**626-37, 1990.

EYRE, D.R. - Biochemical markers of bone turnover. In: FAVUS, M.J. (ed) - **Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.** 3ª ed., Chicago, Lippincott - Raven, 1996. p.114-9.

ETTINGER, B. - Terapia de reposição hormonal e doença coronariana. **Clin. Obstet. Ginecol. Am. Norte,** **4:**727-43, 1990.

FERNANDES, C.E. & PEREIRA FILHO, A.S. (ed) - **CLIMATÉRIO - MANUAL DE ORIENTAÇÃO.** Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia - FEBRASGO, 1995. 103p.

FERNANDES, C.E.; WEHBA, S.; MELO, N.R. - Fisiopatologia da osteoporose pós menopausa. **Reprod. Climat.,** **10:**153-9, 1995.

FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. - Epidemiologia clínica: bases científicas da conduta médica. 2ª ed, Porto Alegre, Artes Médicas, 1991. p.68-91,

FOX, K.M. & CUMMINGS, S.R. - Es la legadura tubarica un factor de riesgo de baja densidad ósea y del riesgo incrementado de fractura? **Am. J. Obstet Gynecol.,** **172:**101-5, 1995.

- GALLAGHER, J.C.; RIGGS, B.L.; JERPBAK, C.M.; ARNAOUD, C.D. - The effect of age on serum immunoreactive parathyroid hormone in normal and osteoporotic women. **J. Lab. Clin. Med.**, **95**:373-85, 1980.
- GENNARI, C. - Osteoporose no climatério. **Ginecol. Obstet. Bras.**, **10**:17-22, 1987.
- GILLIGON, D.M.; BADAR, D.M.; PANZA, J.A.; AUGYUMI, A.A.; CANNON, R.O. - Acute vascular effects of strogen in post menopausal women. **Circulation**, **90**:786-91, 1994.
- GRODSTEIN, F. & STAMPFER, M.J. - Estrogen replacement therapy and cardiovascular disease. **Menop. Med.**, **2**:1-4, 1994.
- GRODSTEIN, F. & STAMPFER, M.J. - The epidemiology of coronary heart diseases and estrogen replacement in post menopausal women. **Prog. Cardiovasc. Dis.**, **38**:199-210, 1995.
- GRUNDY, S. M. - Cholesterol and coronary heart disease. **JAMA**, **264**:3053-9, 1990.
- HAGIWARA, S.; YANG, S.O.; GLÜER, C.C.; BENDAVID, B.A.; GENANT, H.K. - Noninvasive bone mineral density measurement int the evaluation of osteoporosis. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, **20**: 651-69, 1994.

HASSAGER, C.; JENSEN, S.B.; GOTFREDSEN, A.; CHRISTIANSEN, C. - The impact of measurement errors on the diagnostic value of bone mass measurements: theoretical considerations. **Osteoporos. Int.**, 1:250-6, 1991.

HELLER, R.F. & JACOBS, H.S. - Coronary heart disease in relation to age, sex and the menopause. **Brit. Med. J.**, 1:472-4, 1978.

ISMAIL, F.; EPSTEIN, S.; PACIFICI, R. - Serum bone gla protein (36 P) and other markers of bone mineral metabolism in postmenopausal osteoporosis. **Calcif. Lissue Int.**, 39:230-3, 1986.

JOHANSSON, S.; VEDIN, A.; WILHELMSSON, C. - Myocardial infarction in women. **Epidemiol. Rev.**, 5:67-95, 1983.

KEYS, A. - Coronary heart disease in seven countries. **Circulation**, 41:1-211, 1970.

KISH, L.- **Survey sampling**. John Wiley Sons, New York, 1965.

KRAUS, R.M. - Lipids and lipoproteins and effects of hormone replacement.  
In: LOBO, R.A. - **Treatment of the postmenopausal woman: basic and clinical aspects**. Raven Press Ltda, New York, 1994. p.235-42.

- KUIJK, C.V. & GENANT, H.K. - Detection of osteopenia and osteoporosis. In:  
LOBO, R.A. - **Treatment of the postmenopausal woman: basic and clinical aspects**. New York , Raven Press Ltd, 1994. p.169-74.
- LALONDE, G. - Hormone replacement therapy and cardiovascular diseases. In:  
LORRAIN, J. (ed.chef) - **Comprehensive management of menopause**.  
New York, Springer-Verlag, 1993. p.209-14.
- LAROSA, J. C. - Metabolic effects of estrogens and progestins. **Fertil. Steril.**, **62**  
**(suppl. 2):140s-146s**, 1994.
- LAURITZEN, C. - The female climateric syndrome: significance, problem,  
treatment. **Acta Obstet. Gynecol. Scand**, **51:47-9**, 1975.
- LIMA, R.G. & BARACAT, E.C. - Síndrome do climatério. In: LIMA, R.G. &  
BARACAT, E.C. - **Ginecologia Endócrina**. São Paulo, Atheneu, 1995.  
p.253-98.
- LINDSAY, R. - Pathophysiology of bone loss. In: LOBO, R.A. - **Treatment of  
the postmenopausal woman: basic and clinical aspects**. New York ,  
Raven Press Ltd, 1994. p.175-82.
- LOBO, R.A.- Treatment of the postmenopausal woman: where ur are today. In:  
LOBO, R.A. - **Treatment of the postmenopausal woman: basic and  
clinical aspects**. New York , Raven Press Ltd, 1994. p.427-32.

- MAINLAND, D. - Medical Statistics - Thinking vs Arithmetic. **J. Chron Dis**, 35:413-7, 1982.
- MARQUES NETO, J.F. & LEDERMAN, R. (coord.) - Osteoporose: Brasil ano 2000. São Paulo, Limay, 1995. 137p.
- MARTINS, I.S. - Lipidenuas e alguns fatores de risco associados em uma população periférica da região metropolitana de São Paulo, S.P. - Brasil. Um estudo piloto. **Rev. Saúde Públ.**, 23:236-43, 1989.
- MASCARENHAS, M.R.; GARCIA E COSTA, J.; GALVÃO TELES, A. - Total fat body mass and bone mineral density relationships in the postmenopausal nonobese and obese women. **Menopause**, 1:166, 1994.
- MELTON, L. J. & RIGGS, B. L. - Epidemiologia de las fracturas relacionadas con la edad. In: AVIOLI, L. V. - **El Síndrome Osteoporótico: Deteccion, Prevencion y Tratamiento**. Barcelona, Ediciones CEA, SA, 1989. p.1-5.
- NORDIN, B. E. C.; AARON, J.; SPEED, R.; CRILLY, R. G. - Bone formation and resorption as the determinants of trabecular bone volume in postmenopausal osteoporosis. **Lancet**, 2:277-9\*, 1981.
- OSTEOPOROSIS 1995 - Basic diagnosis and therapeutic elements for a "National Consensus Proposal". **Rev. Paul. Med.**, 113(4-suppl): 8-65, 1995.

PINTO-NETO, A.M.; NASCIMENTO, F.L.B.; COSTA PAIVA, L.H.S.; MIRANDA, W.A.; ZABAGLIA, S.F.C.; LANE, E. - Perfil lipídico na menopausa. **J. Bras. Ginecol.**, **101**:249-52, 1991.

POLAN, M.L. - Early Screening for Osteoporosis: Clinical and Financial Implication. **Female Patient**, 1993.

RAVNIKAR, V.A. - Alternate therapies for vasomotor symptoms and osteoporosis in the menopausal patients. In: In: LOBO, R.A. - **Treatment of the postmenopausal woman: basic and clinical aspects**. New York , Raven Press Ltd, 1994. p.307-14.

REIS, S.E.; GLOTH, S.T.; BLUMENTHAL, R.S.; ZACUR, H.; GERSTENBLITH, G. ; BRINKER, J.A. - Auto effect of intraavenous estrogens on coronary artery vasoreactivity in post menopausal women. **Circulation**, **86(suppl.I)**:3447-52, 1992.

RIGGS, B.L. & MELTON III, L.J. - Osteoporosis - Etiology, diagnosis, and management. 2ª ed., New York, Lippincott - Raven, 1995. 524p.

ROBERTS, W.C. - Diffuse extent of Coronary Atherosclerosis in Fatal Coronary Artery Disease. **Am. J. Cardiol.**, **65**:2-6, 1990.

ROUQUAYROL, M.Z.; VERAS, F.M.F; VASCONCELOS, J.S.; BEZERRA, R.C.F.; GOMES, I.L.P.; BEZERRA, F.A.F. - Fatores de risco na doença coronária. Inquérito epidemiológico em estratos habitacionais de um bairro de Fortaleza. **Arq. Bras. Cardiol.**, **49**:339-47, 1987.

- SELBY, P.; SCHICHTER, M. - AGING 2000. A challenge society. MPT Press Limited, Lancaster, 1982.
- SEUC, A.H. - En defensa de la hipótesis nula: un comentario acerca de la significación estadística y la aceptación de la hipótesis nula. **Bol. Oficina Sanit. Panam.**, 120:218-24, 1996.
- SHEEHAN, T.J. - Publicaciones médicas: que los lectores sepan a que atenerse. **Bol. Oficina Sanit. Panam**, 116:47-53, 1994.
- SLEMENDA, C.W. & JOHNSTON JR., C.C. - Epidemiology of osteoporosis. In: LOBO, A. - Treatment of the postmenopause women basic and clinical aspects, p 161-168. Raven Press Ltd. New York, 1994.
- SMEETS, A.J.; KUIPER, J.W.; VAN KUIJK, C. - El grosor cutáneo no refleja la densidad mineral ósea en las mujeres postmenopáusicas. **Osteoporosis Int.**, 4:32-5, 1994.
- SOO, H.C.; SAM, H.C.; YIOUN, Y.H., JOU, A.L. - relationship between spinal bone mineral density and serum lipid profile in postmenopausal women. **Anais do Sétimo Congresso Internacional de Menopausa de Estocolmo**, Suécia; junho, 1993 (poster).

SOUZA, M.H. & SCHNEIDER, S.A.V. - Tamanho amostral. **Centro de Pesquisa das Doenças Materno Infantis de Campinas - CEMICAMP**, 1993.

SPECTOR, T. D. & HUSKESSON, E. C. - A rational approach to the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. **Drugs**, **37**:205-11, 1989.

STAMPFER, M. & COLDITZ, G. - Estrogen replacement therapy: a quantitative assesment of the epidemiologic evidence. **Prev. Med.**, **20**:47-68, 1991.

STEINBERG, D. & WITZTUM, J. L. - Lipoproteins and Atherogenesis. Current concept. **JAMA.**, **264**:3047-52, 1990.

TORGERSON, D.J.; DONALDSON, C.; RUSSEL, I.T. - Tratamiento hormonal Substitutivo: complemento y coster despues del screening de la osteoporosis. **Eur J. Obst. Gynecol. Reprod. Biol.**, **59**:57-60, 1995.

WASH, B.W.; SEHIFF, I.; ROSNER, B.; GREENBERG, L.; ROUNIKAR, V.; SAEKS, F.M. - Effects of post menopausal estrogen replacement on the concentratrions and metabolism of plasma lipoproteins. **N. Engl. J. Med.**, **325**:1196-204, 1991.

WHITEHOUSE, R.W. - Methods for measuring bone mass. **Current Imaging**, **3**:213-20, 1991.

WHO - Report of a WHO Scientific Group. Research on the menopause. WHO -  
Technical report series 670. Geneva: World Health Organization, 1981.

YLIKORKALA, O. - Vascular effects of sex steroids: where do we stand now ?  
In: VII INTERNATIONAL CONGRESS ON THE MENOPAUSE, Stockholm,  
Sweden, 1994. Proceedings. Sthokolm, 1994. v.8, p.217-22.