

PAULA RITA LEITE DA SILVA

**DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM MULHERES
COM FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA**

Dissertação de Mestrado

**ORIENTADOR: Prof. Dr. ALOÍSIO JOSÉ BEDONE
CO-ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. LÚCIA HELENA SIMÕES DA COSTA PAIVA**

**UNICAMP
2002**

PAULA RITA LEITE DA SILVA

**DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM MULHERES
COM FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA**

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

ORIENTADOR: Prof. Dr. ALOÍSIO JOSÉ BEDONE
CO-ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. LÚCIA HELENA SIMÕES DA COSTA PAIVA

**UNICAMP
2002**

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

Si38d

Silva, Paula Rita Leite da
Densidade mineral óssea em mulheres com
falência ovariana prematura / Paula Rita Leite da
Silva. Campinas, SP : [s.n.], 2002.

Orientadores : Aloísio José Bedone, Lúcia Helena
Simões Costa Paiva
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual
de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Menopausa. 2. Osteoporose. I. Aloísio José
Bedone. II. Lúcia Helena Simões Costa Paiva. III.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. IV. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: PAULA RITA LEITE DA SILVA

Orientador: Prof. Dr. ALOÍSIO JOSÉ BEDONE

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

Membros:

1.

2.

3.

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

Data: 11/12/2002

Dedico este trabalho...

*Aos meus pais, PAULO e RITA MARIA,
pelo amor incondicional e pelo incentivo a este projeto.*

*Aos meus irmãos, ALEXANDRE e LORENA,
por tornarem minha vida mais rica e divertida.*

*Ao JOÃO MARCOS,
pela paciência nos momentos difíceis e por me fazer feliz.*

Agradecimentos

Ao Dr. ALOÍSIO JOSÉ BEDONE pela orientação e pelo otimismo.

À Dra. LÚCIA COSTA PAIVA por ter permitido a continuidade deste projeto.

Ao espírito dos grandes mestres na pessoa do Dr. EMÍLIO FRANCISCO MARUSSI, o mais gentil dos chefes, pelo muito que me ensinou com dedicação e paciência

Ao Dr. LUIS BAHAMONDES por ter-me incentivado a entrar no curso de pós-graduação e pelos inúmeros ensinamentos

Aos Drs. JOSÉ ROBERTO GABIATTI e CELINA CHEN por sua casa acolhedora e pelos conselhos inestimáveis em horas difíceis.

Ao PEDRO ALBAJON, o melhor amigo que alguém pode querer.

Aos amigos DANIELLE SÁ, MANOEL SARNO, MARIA TEREZA DIAS, KARINE DUARTE, ANA KATHERINE GONÇALVES e CÁSSIA JULIATO por terem tornado os meus dias mais curtos e menos solitários.

*À **KARIM BARBIERI** e MARILENE SCAPELLI, minha família campineira, por terem cuidado de minha saúde física e mental e por terem me amado.*

À LUCIANA NACCARATTO pela amizade valiosa e pelas portas abertas em sua vida e em sua casa.

A todos os meus colegas de residência pela amizade e disposição para tornar minha vida melhor, em especial LUISA, GARGA, LU VIDAL, CRIS, LU ZACCARO, LU SARAGIOTTO, DANI, ANDRÉA, NEI, KIKI, JORGE, ROVILSON, GIU, SIMONE, LÍLIAN, DANI DO BRASIL E DRI.

A SAINT CLAIR e LUCILENE LEAL pelo apoio irrestrito em todos os momentos e por me deixarem fazer parte de sua adorável família.

À equipe da Seção de Ecografia: SILVANA PARMIGIANI, CRISTIANE ALMEIDA, RENATA BELUOMINI, CLEIDE FRANZIN, MARIA REGINA MACHADO, KLEBER CURSINO, MILTON, BRÍCOLA, OMAR MARTINS, SIMIRAN PEREIRA, MÁRCIA DERTKIGIL E SARA VISSOTTO por formarem um grande time e por me permitirem dedicar alguns momentos extra a esta tese.

Às funcionárias da Seção de Ecografia DIRCE, CRISTINA, JANDIRA, MARILZA, ELIANA, ROSIANE, LÍLIAN e TEREZA pela amizade e por terem tornado mais agradáveis minhas jornadas de trabalho.

Às colegas de turma da Pós-Graduação CAROLINA SILVEIRA, MÔNICA JORGE, JOSIANE ANDRADE, MILZEN GIATTI, SIMONE BOLZAN, LORENA VELHO e ANDRÉA ROSSI pelas idéias para esta tese e pelos momentos de descontração.

Ao EDSON MARTINEZ E GISLAINE CARVASAN pela paciência que tiveram para me ajudar a desvendar os números.

Aos colegas do Centro de Reprodução Humana de Campinas ÁGUIDA, MÁRCIA, LUIZA, CAROL, MARA, CHICO, JUNIOR, ÂNGELA e GRAÇA pelo ano repleto de aprendizado.

Às funcionárias da ASTEC, SUELI CHAVES, MARIA DO ROSÁRIO, CYLENE, FERNANDA E SUELI REGINA, pela atenção e presteza com que me atenderam.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	
Resumo	
Summary	
1. Introdução	11
2. Objetivos	23
2.1. Objetivo geral	23
2.2. Objetivos específicos	23
3. Sujeitos e Métodos.....	25
3.1. Tipo de estudo.....	25
3.2. Tamanho da Amostra.....	25
3.3. Seleção de sujeitos	26
3.3.1. Critérios de Inclusão	26
3.3.2. Critérios de exclusão.....	26
3.4. Variáveis e Conceitos	27
3.4.1. Conceito	27
3.4.2. Variáveis Independentes.....	27
3.4.3. Variável Dependente.....	28
3.5. Instrumento para Coleta de Dados	29
3.6. Coleta de Dados.....	29
3.7. Processamento e Análise dos Dados	30
3.8. Aspectos Éticos.....	31
4. Resultados	32
5. Discussão.....	40
6. Conclusões	50
7. Referências Bibliográficas.....	51
8. Bibliografia de Normatizações	60
9. Anexos	61
9.1. Anexo 1 – Ficha para Coleta de Dados	61

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

%	Porcentagem
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
DEXA	Dual energy X-ray absorptiometry
DMO	Densidade mineral óssea
DP	Desvio padrão
EPI.INFO	<i>Epidemiology Information</i>
FOP	Falência ovariana prematura
FSH	Hormônio folículo-estimulante
GH	Hormônio do crescimento
g/cm²	Grama(s) por centímetro quadrado
IC 95%	Intervalo de confiança a 95%
IMC	Índice de massa corporal
L2	Segunda vértebra lombar
L4	Quarta vértebra lombar
n	Número de casos
NS	Não significativo
p	valor de significância estatística
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
t	Teste t de Student
TRH	Terapia de reposição hormonal
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas

Resumo

A menopausa está associada a uma rápida perda óssea como resultado da falência estrogênica. O objetivo deste estudo de corte transversal foi verificar o comprometimento da massa óssea em 71 mulheres com diagnóstico clínico e laboratorial de falência ovariana prematura, atendidas no Ambulatório de Gineco-Endócrino do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas. Foram revisados os prontuários contendo dados clínicos e exames de densitometria óssea realizados na coluna lombar e no colo do fêmur. Foi analisada a correlação entre a densidade mineral óssea e idade, idade à menarca, idade à menopausa, tempo de menopausa, tempo de vida reprodutiva, índice de massa corporal, tempo de uso de terapia de reposição hormonal e tempo sob déficit estrogênico. A prevalência de osteopenia e de osteoporose foi 45,2% e 9,8% na coluna lombar e de 38,2% e 2,8% no colo femoral, respectivamente. Houve correlação positiva entre as densidades minerais ósseas da coluna lombar e idade, idade à menopausa e tempo de vida reprodutiva e entre a densidade mineral óssea do colo do fêmur e tempo de vida reprodutiva e índice de massa corporal. As variáveis mais associadas à densidade mineral óssea foram idade à menopausa na coluna lombar e índice de massa corporal no colo do fêmur.

Summary

Menopause leads to accelerated bone loss as a result of estrogen deficiency. To evaluate the effects of early menopause in bone mineral density (BMD) 71 patients with clinical and laboratorial diagnosis of premature ovarian failure were evaluated at a tertiary academic care center. Clinical data and Dual Energy X-Ray Absorptiometry tests of femoral neck and lumbar spine were retrospectively analyzed in routine screening files for POF. We studied the correlation between bone mineral density (BMD) and age, age at menarche, age at menopause, years since menopause, years of reproductive life, body mass index (BMI), time of HRT use and time of estrogen deficiency. The prevalence of osteopenia and osteoporosis was 45.2% and 9.8% in lumbar spine and 38.2% and 2.8% in femoral neck. There was positive correlation between BMD of lumbar spine and age, age at menopause and years of reproductive life and positive correlation in femoral neck BMD and BMI and years of reproductive life. The most important variables were BMI in femoral neck and age at menopause in lumbar spine.

1. Introdução

A falência ovariana prematura (FOP) é uma doença caracterizada por amenorréia secundária antes dos 40 anos de idade e níveis séricos de hormônio folículo-estimulante (FSH) acima de 40UI/l, o que resulta em hipoenstrogenismo (COULAM, 1982; ANASTI, 1998; VEGETTI et al., 2000). Sua incidência é de 1% a 2% abaixo dos 40 anos e 0,1% até os 30 anos. As taxas de incidência em 100.000 mulheres/ano são de dez casos entre os 15 e 29 anos e 76 casos entre 30 e 39 anos (COULAM et al., 1986). Em mulheres com amenorréia secundária, a incidência varia entre 4% e 8%, não sendo portanto uma desordem incomum (AIMAN e SMENTEK, 1985).

Desde a década de 30 já se observava a presença de níveis urinários elevados de gonadotrofinas em mulheres com menopausa prematura. Em 1950, ATRIA¹ publicou um estudo com 20 pacientes que possuíam características

¹ ATRIA, 1950 apud ANASTI, J. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril*, 70:1-15, 1998.

clínicas de FOP associada à doença viral e melhora dos sintomas com reposição estrogênica. No início da década de 60, HERTZ² apresentou casos de quatro pacientes com níveis elevados de gonadotrofinas, embora com evidência de folículos na biópsia de ovário (ANASTI, 1998). Em 1969 foram reportados os casos de três pacientes com amenorréia que apresentavam características sexuais secundárias bem desenvolvidas, mas que eram resistentes à indução de ovulação (JONES e DE MORAES-RUEHSEN, 1969).

Há algumas teorias que procuram explicar a falência gonadal, embora a maioria dos casos permaneça sem etiologia esclarecida. Sabe-se que, por volta da 20ª semana de gestação, há de seis a sete milhões de células germinativas. Durante o período de vida intra-uterina ocorre um processo de atresia de tal modo que, por ocasião do nascimento, restam cerca de 700 mil a dois milhões de células. Esse número reduz-se ainda mais, **variando** entre 200mil a 300mil na menarca. Dessas células, somente 400 a 500 folículos seguirão até a ovulação em todo o período do menacme (ANASTI, 1998; COULAM, 1982). Partindo desses fatos, há teorias que procuram explicar a falência gonadal, destacando-se:

² HERTZ, 1960 apud ANASTI, J. Premature ovarian failure: an update. **Fertil Steril**, 70:1-15, 1998.

1. Depleção folicular

- A. Deficiência inicial de folículos primordiais: por alteração da migração celular, proliferação de oogônias ou iniciação da meiose para formar células primordiais. Um exemplo é a disgenesia gonadal familiar.

- B. Depleção folicular por aceleração no processo de atresia, como nas anomalias ligadas ao cromossomo X, na galactosemia, após tratamento com quimioterápicos ou pela irradiação, e pelas toxinas ambientais, como as contidas no cigarro.

Disfunção folicular ovariana

Algumas pacientes teriam oócitos e folículos com aparência normal, mas com função inadequada, apesar de níveis normais de gonadotrofinas. Acredita-se que isso se deva a deficiências enzimáticas, como a de 17-alfa-hidroxilase, 17-20-desmolase, colesterol-desmolase; defeitos de ligação entre gonadotrofinas e seus receptores; e causas imunológicas, que podem ser isoladas ou estar associadas a outras doenças auto-imunes.

A FOP foi considerada, inicialmente, como uma alteração irreversível (JONES e DE MORAES-RUEHSEN, 1969), mas estudos subseqüentes evidenciaram a presença de função folicular e mesmo gravidez em algumas dessas mulheres (SZLACHTER et al., 1978; FRIEDMAN et al., 1983; REBAR e CONNOLLY, 1990). Um dos primeiros estudos a este respeito relatou a

casuística de seis mulheres que engravidaram espontaneamente após o diagnóstico de FOP, sendo que quatro delas faziam uso de reposição estrogênica (ALPER et al., 1986). A função ovariana pode ser comprovada por níveis séricos elevados de estradiol e estruturas foliculares presentes ao exame de ultra-som, reforçando a idéia de tratar-se de uma disfunção intermitente (REBAR et al., 1982; CONWAY et al., 1996).

O termo FOP parece, pois, inadequado, uma vez que o que ocorre é apenas a interrupção da função ovariana normal, e não a parada completa de funcionamento do ovário. A doença parece entrar em remissão com períodos em que os ovários voltam a funcionar, inclusive, retomando a função ovulatória (FRIEDMAN et al., 1983; AIMAN e SMENTEK, 1985).

O hipoestrogenismo decorrente da menopausa extingue a função reprodutiva e acarreta repercussões clínicas que comprometem a qualidade de vida das mulheres. A longo prazo, ocorrem alterações bioquímicas importantes que irão desencadear mudanças na expectativa de vida dessas mulheres, como os distúrbios no metabolismo lipídico que implicam risco aumentado para doenças cardiovasculares. As alterações no metabolismo ósseo têm como consequência fraturas por osteoporose, que constituem um quadro dramático, especialmente quando acometem mulheres ainda jovens, grupo mais ativo social e economicamente (LINDSAY, 1996).

A perda óssea resulta de distúrbios na remodelação, que é um processo contínuo de manutenção do esqueleto adulto e que leva meses para completar

um ciclo. Havendo estímulo, inicia-se o ciclo de remodelagem. Isso depende da saída das células derivadas dos osteoblastos da superfície óssea para dar lugar aos osteoclastos que reabsorvem um volume ósseo pré-determinado e desaparecem deixando lacunas. Células mononucleadas, então, preparam as lacunas para a chegada dos osteoblastos que começam a preencher essas cavidades com matriz osteóide, que leva de 25 a 35 dias para se mineralizar, completando a fase de reparo. Alterações em qualquer fase desse ciclo levarão à perda óssea (DEMPSTER e LINDSAY, 1993).

A osteoporose é uma doença caracterizada pela deterioração microarquitetural do osso com diminuição da quantidade de massa óssea, o que resulta em fragilidade e risco aumentado de fraturas (WHO, 1994).

Com o aumento da expectativa de vida, a osteoporose constitui um grave problema de saúde pública que afeta aproximadamente 20 milhões de indivíduos acima de 45 anos nos Estados Unidos e tem como consequência cerca de 1,5 milhão de fraturas anuais, com um custo calculado que varia entre 14 e 30 bilhões de dólares (LINDSAY, 1996). A morbimortalidade e os gastos com essa patologia são crescentes na população que envelhece. Um estudo calculou projeções para o aumento das fraturas de quadril nos Estados Unidos, que passarão de 238 mil para 512 mil entre os anos de 1990 e 2040 e serão acompanhadas pela elevação dos custos (CUMMINGS et al., 1990).

Com a diminuição da massa óssea, a prevalência de uma ou mais fraturas é de 42% em mulheres com densidade mineral óssea (DMO) abaixo de

0,6g/cm² (MELTON III et al., 1989). Um estudo realizado em Porto Alegre, em 1992, mostrou que a taxa de fraturas proximais do fêmur foi de 229,4/100.000 mulheres brancas (VOLKMAN e CASTRO, 1992).

As fraturas vertebrais estão associadas à dor, deformidade e incapacidade, bem como a maior procura por serviços que disponham de cuidados especializados. Os sintomas crônicos são muito variáveis e persistem por muitos anos. Essas fraturas podem ser assintomáticas, mas geralmente são acompanhadas de dor, que pode ir de moderada a intolerável, debilitante. O declínio da função física e mudanças na aparência, no caso de pacientes com cifose, contribuem para o isolamento social e perda da auto-estima, prejudicando a qualidade de vida (COOPER, 1997).

A dor e a perda funcional pioram progressivamente com o número e a severidade das fraturas vertebrais, ocorrendo com maior freqüência a cada fratura adicional. Cerca de 40% dessas fraturas não são diagnosticadas no início e, ainda que assintomáticas, implicam maior risco de fraturas subseqüentes. O impacto cumulativo das fraturas vertebrais rivaliza com o das fraturas de quadril, pois essas últimas ocorrem mais tardiamente e com menor freqüência (ROSS, 1997).

O pico de massa óssea é a quantidade máxima de massa óssea atingida pelo adulto jovem, sendo essencial para o equilíbrio do esqueleto ao longo da vida. Resulta da interação de fatores endógenos, como os hereditários e endócrinos, e de fatores exógenos, como os nutricionais e a atividade física

(MAZESS, 1982; MATKOVIC et al., 1991). Cerca de 60% do risco de desenvolver osteoporose no futuro pode ser explicado pela quantidade de massa óssea quando o pico é atingido (OTT, 1990; LLOYD et al., 1992; BACHRACH, 1999). A densidade mineral óssea é um preditor da firmeza óssea, ou seja, da resistência a fraturas (WEAVER et al., 1999). Cerca de 80% a 90% dessa firmeza podem ser explicados pela massa óssea (MAZESS, 1982).

A puberdade é uma fase crucial para o acúmulo da massa óssea, contribuindo principalmente para a densidade vertebral trabecular e também para a do fêmur proximal (MATKOVIC et al., 1994; BACHRACH, 2001). A influência decorre do intenso acúmulo de massa esquelética por crescimento linear e também por aumento da densidade (GILSANZ et al., 1988a). Durante a puberdade e antes da menarca, as garotas já atingiram 90% da altura, 68% do peso, 83% da DMO total e 53% do conteúdo mineral ósseo total em relação à fase adulta (LLOYD et al., 1992).

Existe ainda certa controvérsia sobre a idade em que o pico de massa óssea é atingido. Em mulheres, esse platô foi alcançado para o quadril, coluna e DMO total com idades de 14,1, 15,7 e 16,4 anos, respectivamente (BACHRACH, 1999). Outro estudo mostrou que 99% da DMO e do conteúdo mineral ósseo foram atingidos com 22,1 e 26,2 anos (TEERGARDEN et al., 1995). O aumento da DMO e do conteúdo mineral ósseo foram particularmente grandes entre os 11 e 14 anos e diminuíram acentuadamente acima de 16 anos, ou cerca de dois anos após a menarca (BONJOUR et al., 1991; THEINTZ et al., 1992).

A obtenção precoce do pico de massa óssea é corroborada pelo fato de que aos 14 anos o crescimento longitudinal diminui, apesar de a consolidação prosseguir. Aos 16 anos, a maior parte das epífises está fechada. Também foi mostrado ganho na massa óssea em mulheres jovens e saudáveis na terceira década de vida. Na coluna esse ganho foi de 6,8% na DMO e de 5,9% no conteúdo mineral ósseo. A parada na aquisição mineral ocorreu entre 28,3 e 29,5 anos nos locais avaliados (RECKER et al., 1992).

A diminuição da massa óssea é fator determinante de fraturas osteoporóticas e pode resultar tanto de um baixo pico de massa óssea quanto da perda óssea subsequente, em especial a que decorre da menopausa (JOHNSTON e LONGCOPE, 1990). A obtenção de adequado pico de massa óssea em adolescentes e adultos jovens diminui o risco de desenvolvimento futuro de problemas relacionados à osteoporose (RECKER et al., 1992).

O peso corporal influencia a aquisição óssea. Mulheres obesas têm maior densidade óssea do que aquelas que estão próximas ao peso ideal (LIEL et al., 1988; KIN et al., 1990). No Brasil, um estudo com 724 mulheres mostrou que as que pesavam menos de 50kg atingiram o pico de massa óssea mais tardiamente e tiveram diminuição mais intensa e mais precoce da densidade mineral óssea quando comparadas a mulheres com maior peso (LEWIN et al., 1997). O efeito do peso também pode estar relacionado a diferenças hormonais. Um outro fator a ser considerado é o método pelo qual se avalia a massa óssea. Técnicas tridimensionais, como a tomografia computadorizada quantitativa, são

mais precisas do que técnicas projetionais, como a absorciometria por fóton, que podem superestimar ossos maiores e subestimar os menores induzindo ao erro. Estudos com a tomografia computadorizada quantitativa não mostraram correlação entre peso e densidade óssea (OTT, 1990).

Fatores genéticos determinam aproximadamente 60% a 80% da variância do pico de massa óssea. Meninas de 16 anos apresentaram 90% a 97% da massa óssea de suas mães pré-menopausadas (MATKOVIC et al., 1990). A raça também atua na aquisição de massa óssea. Mulheres negras tiveram maiores níveis de DMO em coluna lombar do que as mulheres brancas (OTT, 1990; BACHRACH, 2001). Os homens perdem somente 2/3 do total de massa óssea perdida pelas mulheres (RIGGS et al., 1981; RIGGS e MELTON III, 1986). Na puberdade, avaliações usando tomografia computadorizada quantitativa demonstraram densidade vertebral similar entre meninos e meninas, o que sugere que a frequência de osteoporose possa se dever a diferenças de perdas ósseas no futuro, principalmente após a menopausa (GILSANZ et al., 1988b).

A modelação e remodelação óssea são influenciadas por fatores mecânicos. Quando a atividade física cai abaixo de um limiar de esforço efetivo, a reabsorção irá superar a formação óssea. A ação de exercícios físicos na modelação e ganho mineral do osso é maior antes e durante a puberdade (BACHRACH, 2001). Os dois minerais mais importantes para o desenvolvimento do esqueleto são o cálcio e o magnésio. Uma dieta pobre em cálcio pode resultar em retenção

inadequada desse mineral, culminando com a redução do pico de massa óssea (MATKOVIC et al., 1990).

O crescimento esquelético normal depende de hormônios tireoidianos, hormônio do crescimento e esteróides sexuais. Antes da puberdade o crescimento ósseo é muito dependente do GH, o hormônio do crescimento, mas os esteróides sexuais são fundamentais para a maturação das epífises e aquisição mineral na puberdade (BACHRACH, 2001).

Durante a adolescência, o estrógeno reduzido tem efeito deletério (DHUPER et al., 1990). Sua importância é bem clara nos casos de osteopenia em pacientes com hipogonadismo e a melhora subsequente de sua massa óssea após restauração da função ovariana ou instituição do tratamento de reposição hormonal (RIGGS, 1987; BENETTI-PINTO et al., 2002). Distúrbios do ciclo, muitas vezes assintomáticos, também estão relacionados com a diminuição da massa óssea na coluna vertebral (CANN et al., 1984; JOHNSTON e LONGCOPE, 1990; PRIOR et al., 1990). Mulheres submetidas à ooforectomia precoce posteriormente apresentaram DMO mais baixa do que as controles (RICHELSON et al., 1984).

Sabe-se que a administração de terapia de reposição estrogênica diminui a ocorrência de fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa (LINDSAY et al., 1980) e melhora a DMO em mulheres com amenorréia por hipogonadismo hipergonadotrófico, demonstrando a importância da administração de estrógenos na manutenção da massa óssea (METKA et al., 1992).

A deficiência estrogênica causa, então, um aumento na taxa de remodelação esquelética, ocasião em que a reabsorção supera a formação óssea (DEMPSTER e LINDSAY, 1993). Após a menopausa há um rápido declínio da massa óssea que inicialmente varia de 2% a 4% ao ano para depois estabilizar-se em uma taxa menor, entre 0,6% a 0,8% ao ano (BAGUR e MAUTALEN, 1991). A perda óssea total atribuída à menopausa é de 10% a 15% no esqueleto apendicular e de 15% a 20% no esqueleto axial (DEMPSTER e LINDSAY, 1993).

Em cerca de dois terços das mulheres com FOP e cariótipo normal, observa-se DMO no colo do fêmur mais que um desvio padrão abaixo do grupo de referência, composto por mulheres normais (ANASTI et al., 1998). Comparando mulheres com FOP e com menopausa fisiológica, a DMO da coluna lombar foi menor no primeiro grupo. A duração da menopausa teve correlação negativa com a DMO de L2-L4 no primeiro grupo (OHTA et al., 1996). A densidade óssea na coluna lombar de mulheres com amenorréia por hipogonadismo hipergonadotrófico também foi menor do que em mulheres normais (METKA et al., 1992). Após os 60 anos, 66% das mulheres com menopausa prematura tiveram DMO abaixo do limiar de fratura contra 18% de mulheres na menopausa natural. Isso sugere que a menopausa precoce está associada ao aumento da perda óssea (POUILLÈS et al., 1994).

Porém, SEEMAN et al. (1988), observaram que a baixa massa óssea de pacientes com osteoporose não depende da pouca idade à menopausa. A

menopausa precoce foi superestimada como fator de risco para a osteoporose, pois a perda óssea seria autolimitada (NORDIN et al., 1990)

A deficiência estrogênica resulta no aumento da velocidade de reabsorção óssea, bem como na diminuição da formação do osso, tornando as mulheres menopausadas sujeitas à osteoporose. As fraturas resultantes e a difícil reabilitação são conseqüências dramáticas, sob os pontos de vista econômico e social, para as mulheres acometidas precocemente pela menopausa.

Há poucos trabalhos na literatura que mostram a incidência de osteopenia e osteoporose em mulheres com FOP. Pouco se sabe a respeito da influência de alguns fatores, como idade à menopausa, tempo de falência gonadal ou o uso da TRH sobre a massa óssea. Além disso, a maioria dos trabalhos que analisa as relações entre FOP e osteopenia ou osteoporose não separa as pacientes de acordo com a causa da falência gonadal, comparando, em um mesmo grupo, por exemplo, mulheres ooforectomizadas com as que tiveram falência gonadal espontânea.

Em algumas mulheres a falência gonadal ocorre em idades bem precoces, época em que estaria havendo formação da massa óssea com maior intensidade. Há particular interesse em observar as repercussões do déficit estrogênico sobre a massa óssea, devido ao risco de osteopenia e osteoporose com graves conseqüências na vida destas mulheres.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar a densidade mineral óssea de mulheres com falência ovariana prematura e estudar sua correlação com algumas características clínicas dessas pacientes.

2.2. Objetivos específicos

1. Quantificar a densidade mineral óssea de mulheres com FOP (em gramas/cm^2 e em estratificação por t-score), avaliando a prevalência de osteopenia e/ou osteoporose.
2. Correlacionar a DMO de mulheres com FOP e idade, idade à menarca, idade à menopausa, tempo de menopausa e tempo de vida reprodutiva.

3. Correlacionar a DMO de mulheres com FOP e o índice de massa corporal (IMC).

4. Correlacionar a DMO de mulheres com FOP e o tempo de uso de TRH e o tempo sob déficit estrogênico.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Tipo de estudo

Estudo de corte transversal.

3.2. Tamanho da Amostra

O cálculo do tamanho amostral foi feito supondo-se que o desvio padrão para densidade mineral óssea, expressa em T-score é de 0,4 unidade, no máximo, para coluna lombar e colo do fêmur (BAGUR e MAUTALEN,1992). O número calculado foi de 60 pacientes e permitiu a obtenção de um respectivo intervalo de confiança de 95% ($\alpha = 5\%$) com uma semi-amplitude de, no máximo, $d= 0,1$ unidade.

3.3. Seleção de sujeitos

Foram selecionadas 71 mulheres com diagnóstico de FOP atendidas no Ambulatório de Ginecologia Endócrina do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e que preencherem os critérios de inclusão e exclusão descritos a seguir.

3.3.1. Critérios de Inclusão

- Amenorréia secundária com idade inferior a 40 anos.
- Diagnóstico laboratorial de FOP: duas dosagens de FSH sérico maiores do que 40 UI/l.

3.3.2. Critérios de exclusão

- Doenças crônicas que sejam fatores de risco para osteoporose: doenças da tireóide, hiperparatireoidismo, doenças gastrointestinais que interfiram com a absorção do cálcio, doenças auto-imunes, diabetes, fraturas com tempo de imobilização prolongada.
- Uso de drogas que sejam fatores de risco para osteoporose: anticonvulsivantes, heparina, uso crônico de corticóides, de hormônios da tireóide e diuréticos tiazídicos.

- Idade maior que 40 anos por ocasião do exame de densitometria óssea, para evitar a influência do fator idade sobre a massa óssea.
- Mulheres com amenorréia secundária à ooforectomia, quimioterapia ou radioterapia.

3.4. Variáveis e Conceitos

3.4.1. Conceito

- **FOP** – caracterizada por amenorréia secundária e níveis séricos de hormônio folículo-estimulante acima de 40 UI/l antes dos 40 anos.

3.4.2. Variáveis Independentes

- **Idade** – número de anos completos por ocasião da avaliação da massa óssea.
- **Idade à menarca** – número de anos completos por ocasião da primeira menstruação.
- **Idade à menopausa** – número de anos completos por ocasião da última menstruação.

- **Tempo de menopausa** – número de anos completos decorridos desde a última menstruação até a realização do exame de densitometria óssea.
- **Tempo de vida reprodutiva** – número de anos decorridos entre a menarca e a menopausa.
- **Índice de massa corporal (IMC)** – relação entre o peso em quilogramas e o quadrado da altura em metros (kg/m^2).
- **Tempo de uso de TRH** – número de meses em que a paciente relata ter utilizado terapia de reposição hormonal.
- **Tempo sob déficit estrogênico** – número de meses, a partir do início da amenorréia, em que a paciente permaneceu sob déficit estrogênico sem uso de terapia de reposição hormonal.

3.4.3. Variável Dependente

- **Densidade mineral óssea (DMO)** – mensurada na coluna lombar, no segmento de L2-L4 e em três regiões do fêmur, colo, triângulo de Ward e trocânter, e expressa em:
 - 1) Valores absolutos, em gramas, de conteúdo mineral ósseo por área ou centímetro quadrado de osso analisado (g/cm^2).

2) Valores relativos em T-score (em relação ao adulto jovem):
corresponde ao número de desvios padrões acima ou abaixo da média do adulto jovem de referência, categorizados de acordo com a WHO (1994) em:

- **NORMAL** – valor de DMO maior que -1 DP da média do adulto jovem de referência.
- **OSTEOPENIA** – valor de DMO entre -1 a - 2,5 DP da média do adulto jovem de referência.
- **OSTEOPOROSE** – valor de DMO abaixo de -2,5 DP da média do adulto jovem de referência.

3.5. Instrumento para Coleta de Dados

Uma ficha especialmente desenvolvida para a coleta de dados foi utilizada, conforme modelo em anexo (Anexo 1).

3.6. Coleta de Dados

Foram revisados os diagnósticos de todas as pacientes atendidas no Ambulatório de Ginecologia Endócrina do Departamento de Tocoginecologia do CAISM/Unicamp no período de janeiro de 1991 a junho de 2001, dentre as

quais 71 mulheres tinham diagnóstico final de FOP e atendiam aos critérios de inclusão. Essas pacientes tiveram os prontuários revisados para a obtenção de dados clínicos e do resultado do exame de densitometria óssea, realizado com o equipamento LUNAR DPX (*Lunar Corporation*), no Setor de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Essas informações foram transcritas para a ficha de coleta de dados.

3.7. Processamento e Análise dos Dados

Foi realizada rigorosa revisão das fichas de coleta de dados, os quais foram digitados e arquivados no EPI INFO 6.0 (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1997).

Para avaliar a correlação entre as variáveis independentes e a DMO foi usado o coeficiente de correlação e análise de regressão linear simples. Foram também utilizados o teste t de Student e a análise de regressão linear múltipla.

A forma dessas associações foi descrita através de modelos de regressão linear (BERQUÓ et al., 1981; DRAPER e SMITH, 1989). O *software* utilizado para análise dos dados foi o SAS versão 8.0.

3.8. Aspectos Éticos

As pacientes não foram submetidas a qualquer procedimento, uma vez que foram avaliados somente os dados contidos em prontuários médicos. Foram cumpridos os princípios da DECLARAÇÃO DE HELSINQUE, 1986 e da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996). Este estudo foi analisado e aprovado pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Tocoginecologia e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

4. Resultados

Foram estudadas 71 mulheres com falência ovariana prematura. A média de idade foi de 31,8 anos ($\pm 6,7$ anos), a média de idade à menopausa, 27,9 anos ($\pm 7,7$ anos), e o tempo médio de vida reprodutiva foi de 15,0 anos ($\pm 7,5$ anos) (Tabela 1).

TABELA 1
Características clínicas de mulheres com falência ovariana prematura

Variáveis	n	Média	DP
Idade	71	31,8	6,7
Idade à menarca	71	13,3	1,8
Idade à menopausa	71	27,9	7,7
Tempo de menopausa	71	4,1	3,4
Tempo de vida reprodutiva*	69	15,0	7,5
IMC	71	24,2	4,5
Tempo de uso de TRH (em meses)	51	19,6	25,7
Tempo sob déficit estrogênico (em meses)	71	49,4	40,3

* duas pacientes tinham menos de um ano entre a menarca e a menopausa.

A média da DMO em valores absolutos foi de 1,09 g/cm² na coluna lombar (L2-L4) e de 0,91 g/cm² no colo femoral. Os valores em T-score correspondem a valores considerados normais para a coluna lombar e fêmur (Tabelas 2 e 3).

TABELA 2

Médias da densidade mineral óssea (g/cm²) na coluna lombar e fêmur

Local do exame	n	Média	DP
Coluna lombar (L2-L4)	71	1,09	0,19
Colo femoral	71	0,91	0,11
Trocânter femoral	71	0,72	0,11
Triângulo de Ward	71	0,83	0,15

TABELA 3

Médias da densidade mineral óssea em relação ao adulto jovem (T-score) na coluna lombar e fêmur

Local do exame	n	Média	DP
Coluna lombar (L2-L4)	71	-1,07	1,22
Colo femoral*	70	-0,58	0,94
Trocânter femoral*	70	-0,67	1,04
Triângulo de Ward*	70	-0,62	1,11

* Uma paciente tinha menos de 18 anos quando realizou a densitometria, impossibilitando a aplicação dos valores de T-score para o fêmur.

Foi observada alteração da massa óssea na coluna lombar em 55% das pacientes (T-score menor que -1 DP), sendo que 9,8% delas tinham osteoporose (T-score menor que -2,5 DP). No colo do fêmur, o exame mostrou-se alterado em 41% dos casos, dentre os quais 2,8% tinham osteoporose (Tabela 4).

TABELA 4
Distribuição percentual da DMO da coluna lombar e do fêmur segundo categorias de T-score

Local	Normal		Alterado	
	n	%	n	%
Coluna lombar	32	45	39	55*
Colo femoral	42	59	29	41**
Trocânter femoral	44	62	27	38
Triângulo de Ward	41	58	30	42

*osteopenia: 45,2% e osteoporose: 9,8%

**osteopenia: 38,2% e osteoporose: 2,8%

A comparação das médias das características clínicas das pacientes segundo categorias de T-score na coluna lombar mostrou que as pacientes com densitometria óssea alterada apresentavam idade, idade à menopausa e tempo

de vida reprodutiva significativamente menores do que as pacientes com densitometria óssea normal (Tabela 5).

TABELA 5
Características clínicas de pacientes com FOP segundo DMO da coluna lombar classificada em categorias de T-score

Características	Normal		Alterado		p*
	Média	DP	Média	DP	
Idade	33,5	6,1	30,3	6,8	0,04
Idade à menarca	13,4	1,9	13,2	1,8	0,79
Idade à menopausa	30,1	7,9	26,1	7,1	0,03
Tempo de menopausa	3,9	4,0	4,3	2,8	0,61
Tempo de vida reprodutiva	17,2	7,5	13,1	7,1	0,02
IMC	24,5	4,9	23,9	4,3	0,64
Tempo sob déficit estrogênico (em meses)	46,5	47,6	51,7	33,6	0,61
Tempo de uso de TRH (em meses)	13,6	13,8	24,6	31,8	0,11

*Teste t de Student

A análise por regressão linear simples mostrou que as variáveis significativamente associadas á DMO da coluna lombar foram idade, idade à menopausa e tempo de vida reprodutiva. Não houve associação com idade à menarca, IMC e uso de TRH (Gráficos 1, 2 e 3).

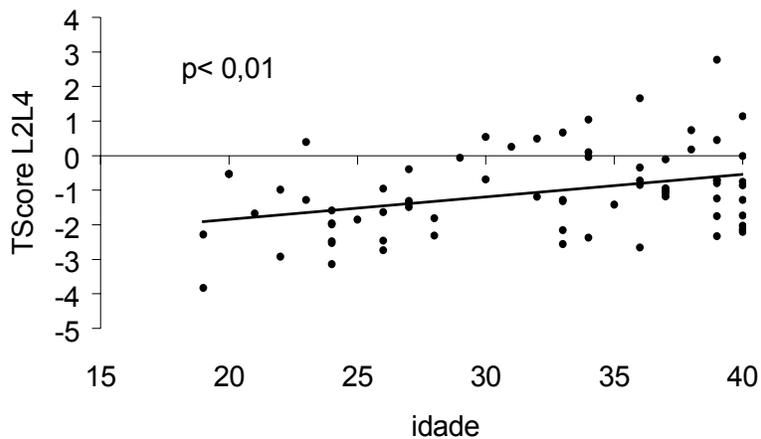


GRÁFICO 1. Correlação entre DMO da coluna lombar (T-score) e idade.

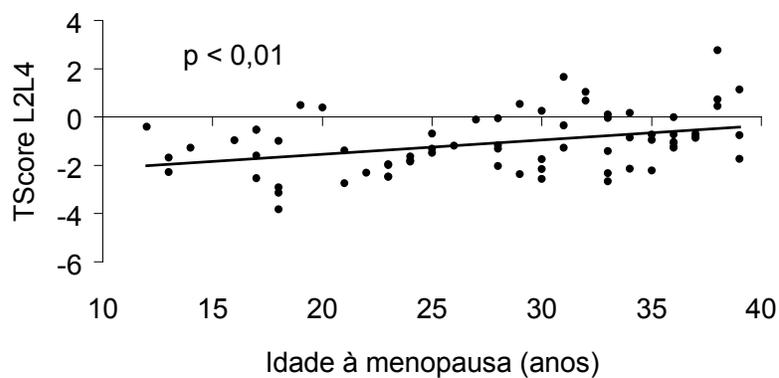


GRÁFICO 2. Correlação entre DMO da coluna lombar e idade à menopausa.

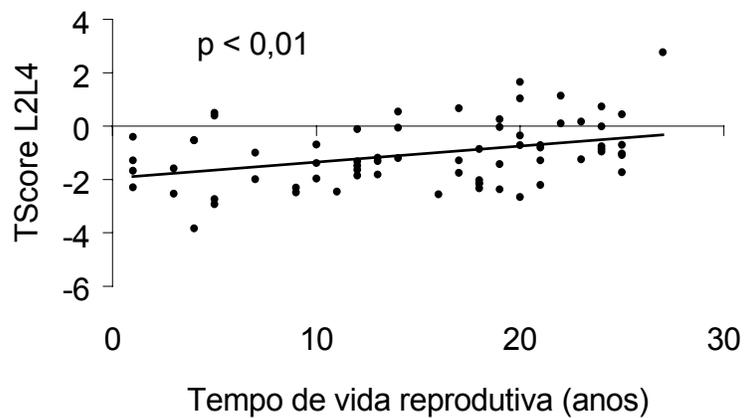


GRÁFICO 3. Correlação entre DMO da coluna lombar e tempo de vida reprodutiva.

No colo do fêmur, a comparação das médias das características clínicas mostrou que somente a variável tempo de vida reprodutiva foi significativamente menor nas pacientes com exame alterado quando comparadas com as pacientes com exame normal (Tabela 6).

TABELA 6
Características clínicas de pacientes com FOP segundo DMO do colo do fêmur classificada em categorias de T-score

Características	Normal		Alterado		p*
	Média	DP	Média	DP	
Idade	32,7	6,2	30,5	7,2	0,20
Idade à menarca	13,3	2,0	13,3	1,6	0,89
Idade à menopausa	29,1	7,5	26,1	7,7	0,11
Tempo de menopausa	3,9	3,7	4,4	2,8	0,46
Tempo de vida reprodutiva	16,6	7,3	12,8	7,4	0,04
IMC	25,0	4,9	23,0	3,8	0,07
Tempo sob déficit estrogênico (em meses)	46,6	44,8	53,4	33,1	0,46
Tempo de uso de TRH (em meses)	14,8	16,0	26,5	34,7	0,16

*Teste t de Student

A análise por regressão linear simples mostrou que as variáveis significativamente associadas à DMO do colo do fêmur foram o tempo de vida reprodutiva e o IMC. Não houve associação com idade, idade à menopausa, tempo de menopausa, idade à menarca e uso de TRH (Gráficos 4 e 5).

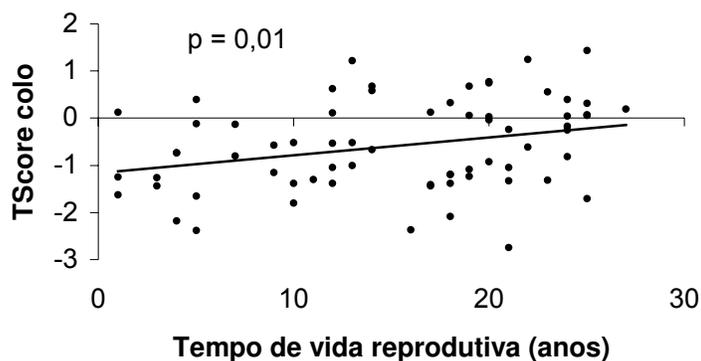


GRÁFICO 4. Correlação entre a DMO do colo do fêmur e o tempo de vida reprodutiva.

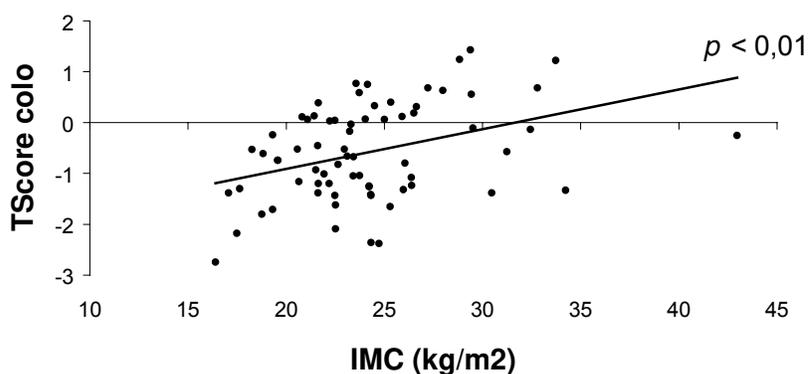


GRÁFICO 5. Correlação entre DMO do colo do fêmur e IMC.

Na análise através da regressão linear múltipla, apenas a idade à menopausa mostrou-se diretamente associada à DMO da coluna lombar (Tabela 7). Não houve correlação com as variáveis idade, idade à menopausa, tempo de menopausa, idade à menarca, IMC e tempo de uso de terapia de reposição hormonal. No colo do fêmur, o IMC mostrou-se diretamente associado à DMO (Tabela 8). Não houve associação com as variáveis idade, idade à menopausa, tempo de menopausa, idade à menarca e tempo de uso de terapia de reposição hormonal.

TABELA 7

Regressão linear múltipla das variáveis associadas à DMO da coluna lombar

Variável independente	r^2	<i>p</i> valor
Idade à menopausa	0,12	<0,01

TABELA 8

Regressão linear múltipla das variáveis associadas à DMO do colo do fêmur

Variável independente	r^2	<i>p</i> valor
IMC	0,14	<0,01

5. Discussão

Este estudo foi realizado para avaliar a densidade mineral óssea de mulheres com falência ovariana prematura espontânea. As mulheres estudadas eram jovens e a maioria apresentava poucos anos de deficiência estrogênica. Apesar disso, cerca de metade delas apresentava diminuição da densidade mineral óssea. A idade, a idade à menopausa, o tempo de menopausa, e o tempo de vida reprodutiva foram fatores que influenciaram a massa óssea na coluna lombar e o IMC e o tempo de vida reprodutiva influenciaram a massa óssea no fêmur.

Os resultados obtidos mostraram um efeito deletério da FOP sobre o esqueleto. A prevalência de osteopenia ou osteoporose foi de 55% na coluna lombar e de 41% no colo do fêmur. O diagnóstico de osteoporose ocorreu em 9,8% na avaliação da coluna lombar e em 2,8% no colo femoral. Esses resultados são semelhantes aos encontrados por outros autores na literatura, que também têm observado alta prevalência de diminuição da massa óssea em

mulheres com FOP (CANN et al., 1984; BAGUR e MAUTALEN, 1992; ANASTI et al., 1998).

ANASTI et al. (1998), estudaram 89 mulheres com FOP espontânea e cariótipo normal, que foram comparadas a mulheres da mesma idade menstruando regularmente, e foi observado que 34% das pacientes tiveram diminuição da massa óssea inferior a -1 DP na coluna lombar e 67% no colo do fêmur. No estudo de CANN et al.,(1984), que avaliou mulheres jovens em amenorréia por hiperprolactinemia, amenorréia hipotalâmica e FOP, a prevalência de diminuição da massa óssea foi de 20% a 30%. Estudo realizado em pacientes jovens com amenorréia primária mostrou que a prevalência de alterações na massa óssea foi de 90% e 55% na coluna lombar e no fêmur, respectivamente (BENETTI-PINTO et al., 2002). As diferenças nas prevalências encontradas nos diversos estudos podem ser atribuídas a fatores confundidores como diferenças no tempo de uso e nos esquemas de TRH adotados, assim como a inclusão de pacientes em amenorréia por diferentes causas em um mesmo grupo, sendo essa diferença ainda mais marcante nos estudos que avaliaram mulheres com amenorréia primária.

O declínio da massa óssea foi maior na coluna lombar do que no colo do fêmur. A perda da massa óssea foi maior em áreas do esqueleto em que há predomínio de osso trabecular, como na coluna lombar e triângulo de Ward, quando comparados ao colo do fêmur, cujo principal componente é o osso cortical. A literatura tem mostrado que a perda de massa óssea decorrente do

hipoestrogenismo na pós-menopausa está relacionada, principalmente, à perda de osso trabecular (RIGGS et al., 1981). Isso pode ser explicado pelo fato de que o osso trabecular tem maior superfície e é metabolicamente mais ativo do que o osso cortical, sendo, por essa razão, muito mais susceptível a alterações da homeostase mineral (RIGGS e MELTON III, 1986).

Embora neste estudo os valores médios da DMO da coluna lombar e fêmur estejam dentro dos parâmetros de normalidade, é importante salientar que grande parte das pacientes teve valores de DMO na coluna lombar próximos aos do limiar de fratura, sendo a média de $0,97 \text{ g/cm}^2$ na coluna lombar. Dados da literatura mostram que os valores da DMO para o limiar de fratura são de $0,94 \text{ g/cm}^2$ na coluna lombar e de $0,68 \text{ g/cm}^2$ no colo do fêmur (MAUTALEN et al., 1990). Desse modo, é importante a identificação precoce dessas pacientes, uma vez que a intervenção médica poderá evitar a progressão da doença antes que ocorra uma fratura.

Em relação à idade, observamos que as mulheres com densitometria alterada tinham menor idade e menor idade à menopausa do que as mulheres com exame normal. A análise de regressão simples mostrou uma relação direta entre a DMO da coluna lombar e a idade e a idade à menopausa, ou seja, quanto maior a idade, maior a massa óssea. Vários estudos têm mostrado essa relação direta entre a idade à menopausa e a DMO (KRITZ-SILVERSTEIN e BARRETT-CONNOR, 1993; POUILLÉS et al., 1994; OHTA et al., 1996). Entretanto, a maioria desses estudos demonstrou essa associação avaliando a massa óssea

de mulheres com mais de 50 anos, baseando-se em informações retrospectivas sobre a idade de ocorrência da menopausa, o que pode ter acrescentado um viés nesses resultados. Existem poucos estudos que avaliaram a massa óssea em mulheres jovens. OTHA et al., (1996) compararam mulheres que entraram na menopausa antes e após os 43 anos e observaram que o grupo de mulheres com menopausa precoce apresentou densidade óssea significativamente menor que o grupo com menopausa em idade mais tardia.

A comparação de médias da DMO não mostrou diferenças entre a DMO de mulheres com exame normal ou alterado em relação ao tempo de menopausa que foi de 3,9 anos e 4,3 anos, respectivamente. HADJIDAKIS et al. (1999), comparando a influência do tipo de menopausa e da idade em que ela ocorreu em mulheres com menopausa precoce, menopausa cirúrgica e menopausa fisiológica, concluíram que o tempo de menopausa afeta negativamente a massa óssea. Outros autores também têm relatado que a perda óssea está relacionada com a duração da amenorréia (JONES et al., 1985; METKA et al., 1992) e com o grau de deficiência estrogênica, mais até do que com a própria etiologia da amenorréia (DAVIES et al., 1990).

Nesta casuística, o tempo de vida reprodutiva, que expressa o tempo entre a menarca e a menopausa, foi de 17 anos nas mulheres com densitometria óssea normal e de 13 anos nas que tiveram exame alterado. Essa foi a única variável que se mostrou diretamente associada à DMO, tanto na coluna lombar quanto no colo do fêmur. KRITZ-SILVERSTEIN e BARRETT-CONNOR, (1993)

estudaram 391 mulheres entre 60 e 89 anos com menopausa natural e observaram que mulheres idosas que relatavam ter tido a última menstruação por volta de 42 anos, e um tempo de vida reprodutiva de cerca de 26 anos, tinham mais osteoporose do que mulheres com menopausa mais tardia e maior tempo de vida reprodutiva. Os autores concluíram que o tempo de vida reprodutiva foi mais útil do que a idade à menopausa para identificar mulheres com risco aumentado para osteoporose.

No colo do fêmur, o IMC foi a variável que melhor explicou a variação da DMO, sendo esta uma associação direta. A literatura mostra claramente uma correlação positiva entre o peso corporal e a massa óssea. O peso corporal interage com os hormônios gonadais na manutenção da massa óssea, protegendo contra os efeitos adversos da deficiência estrogênica sobre o esqueleto (OTT, 1990). BAGUR e MAUTALEN, em 1992, também observaram essa associação ao estudarem mulheres com menopausa precoce, verificando que a DMO de mulheres obesas foi significativamente maior do que a de não obesas. Também HADJIDAKIS et al., em 1999, mostraram correlação direta significativa entre IMC e a DMO do colo do fêmur em mulheres com menopausa precoce. Ainda não está claro se o peso, *per se*, influencia a massa óssea ou se isso decorre de alterações hormonais como, por exemplo, pela produção de esteróides sexuais no tecido adiposo de mulheres obesas (OTT, 1990).

Ao realizar a análise de regressão linear múltipla, a variável mais associada à DMO da coluna lombar foi a idade à menopausa. A maioria dos

autores concordam que a menor idade à menopausa está associada à baixa massa óssea. Porém, SEEMAN et al., em 1988, estudando mulheres com menopausa normal, com e sem o diagnóstico de osteoporose, sugeriram que a menopausa precoce não é um fator de risco para osteoporose, pois a quantidade de osso perdido era igual, apesar da idade em que ocorreu a menopausa, e o fator de risco estaria no período de tempo mais longo em que essas mulheres estariam expostas a traumas mínimos. No entanto, a pouca perda da DMO após os 60 anos poderia dever-se a artefatos de técnica, como a medida antero-posterior da coluna lombar na densitometria, em que calcificações aórticas e osteoartrose aumentariam artificialmente a DMO de mulheres mais idosas.

Possivelmente, parte da perda óssea pode ter-se iniciado quando a função ovariana estava declinando, antes da instalação definitiva da falência, no período de irregularidade menstrual da perimenopausa. Ao contrário da cessação abrupta que ocorre nos casos de menopausa cirúrgica, a deficiência estrogênica pode ocorrer insidiosamente em mulheres com FOP. Já foi observado que os anos que precedem a FOP, marcados pela irregularidade menstrual, estão associados com significativa perda óssea (PRIOR et al., 1990). Por isso deve ser dada maior atenção para o diagnóstico diferencial de pacientes com irregularidades menstruais que podem estar na fase prodrômica da FOP, quando intervenções podem tentar minimizar a perda óssea que ocorre nessa fase.

Apesar de haver evidências na literatura que indicam que doses adequadas de estrógenos administradas a longo prazo podem prevenir a perda de massa óssea em mulheres na pós-menopausa, nesta casuística a terapia de reposição estrogênica não mostrou associação com a massa óssea. ANASTI et al. em 1998, verificaram que, entre as 89 mulheres avaliadas com FOP, 87% haviam feito uso, previamente, de uma variedade de esquemas que incluíam estrógeno e progesterona, mesmo que de forma intermitente, visando ao tratamento da amenorréia ou da infertilidade e que, ainda assim, apresentaram baixa massa óssea no colo do fêmur. DAVIES et al. que, em 1990, estudaram mulheres em amenorréia, dentre as quais 48 com diagnóstico de FOP, observaram baixa densidade óssea na coluna lombar das 193 pacientes, apesar de 73% delas usarem contraceptivos orais, com tempo médio de uso de dois anos. Tal resultado pode ser atribuído ao fato de este ser um estudo retrospectivo. Dessa forma, dados sobre esquema e tempo de uso dos medicamentos foram coletados através de prontuários contendo informações fornecidas pelas pacientes, o que acrescenta um viés de recordação. Há que se levar em conta, ainda, a possibilidade de que o tempo de uso de TRH neste estudo, média de 19,6 meses, não tenha sido suficiente para atuar positivamente sobre a massa óssea.

Outra questão a se considerar são os esquemas de reposição estrogênica que podem ser inadequados para mulheres jovens com FOP, ainda que esteja comprovado seu benefício para aquelas que entraram na menopausa com a idade esperada. Isso pode explicar por que pacientes que fizeram uso da medicação neste estudo tenham apresentado tantas alterações de massa óssea.

A terapia de reposição estrogênica para essas jovens mulheres, algumas das quais perdem a função ovariana antes da obtenção do pico de massa óssea, deveria mimetizar a atividade ovariana normal tanto quanto possível. E, uma vez que o ovário produz estrógeno, progesterona e andrógenos, deve-se considerar a possibilidade de reformular a reposição hormonal para essas mulheres, pois já se observou que mulheres com FOP têm menores níveis de andrógenos comparadas a mulheres com função ovariana preservada (BERMUDEZ et al., 1993) e que baixos níveis de andrógenos têm relação com significativa perda óssea em mulheres pré e pós-menopausadas (SLEMENDA et al., 1987).

Em um país em que há grande miscigenação racial como o Brasil, existe dificuldade, por vezes, para definir a que raça pode pertencer uma pessoa. Neste estudo foi freqüente o achado de prontuários que continham mais de uma definição de raça por paciente, o que impediu o uso dessa variável. Não foi possível, ainda, determinar dados sobre dieta e exercícios físicos, já que esses dados não constavam dos prontuários. Vale ressaltar que até mesmo os achados clínicos contidos no prontuário estão sujeitos a viés de recordação, pois se baseiam em informações cedidas pelas pacientes durante as consultas.

Os resultados obtidos chamam a atenção sobre um sério problema que é a diminuição da massa óssea em mulheres com FOP. Ressalte-se, porém, que foi abordado apenas o impacto do hipostrogenismo sobre a massa óssea. Uma das conseqüências importantes sobre a vida dessas mulheres, à primeira instância, é relativa à fertilidade, em virtude de um comprometimento quase

sempre definitivo da vida reprodutiva. Deve-se lembrar, contudo, que a FOP é uma doença em que múltiplos fatores devem ser considerados. Pacientes que entraram precocemente na menopausa têm altos índices de depressão e baixos níveis de auto-estima e satisfação, com repercussões negativas até mesmo na vida sexual. Entre os fatores que afetam o bem-estar dessas pacientes estão a idade ao diagnóstico, o tempo de menopausa, a paridade e a presença ou ausência de acompanhamento psicológico (LIAO et al., 2000).

O conceito vigente no meio médico é o de que as mulheres com FOP estão mais sujeitas à osteopenia e à osteoporose do que as que tiveram menopausa na idade esperada. Deve-se considerar, no entanto, que o processo de perda da massa óssea após a menopausa pode ser autolimitado. Para alguns autores, as mulheres com FOP iriam se comportar, em termos de osteopenia e osteoporose, exatamente como as mulheres após a menopausa natural, se considerarmos o número de anos de privação hormonal. Para esses mesmos autores, a falência gonadal precoce não seria um fator de risco para osteoporose, diferente da falência ovariana que ocorre por volta dos 50 anos de idade. No entanto, deve-se considerar que estamos lidando com mulheres jovens, muitas das quais ainda não atingiram o pico máximo de formação óssea e que passariam um período de tempo maior expostas a traumas que poderiam resultar em fraturas. Na avaliação deste estudo, as mulheres com FOP constituem um grupo especial que precisa receber atenção e orientações diferenciadas visando diminuir o risco de desenvolver osteopenia e osteoporose.

O ginecologista, então, não deve concentrar a sua atenção apenas no problema da infertilidade, pois o fato de sabermos que o hipoestrogenismo leva a uma diminuição da massa óssea e que a falência ovariana prematura pode constituir um fator de risco para a osteoporose, ressalta a importância do diagnóstico, da instituição precoce da terapia de reposição hormonal e de mudanças nos hábitos de vida, a fim de minimizar a perda óssea. Mas o caráter multissistêmico dessa patologia também faz com que insistamos sobre a importância de um atendimento multidisciplinar, visando ao bem-estar geral da paciente.

6. Conclusões

- A prevalência de osteopenia e de osteoporose foi de 45,2% e 9,8% na coluna lombar. No colo femoral esses valores foram de 38,2% e 2,8%, respectivamente.
- Na coluna lombar, a DMO mostrou correlação com a idade, idade à menopausa e tempo de vida reprodutiva, sendo a idade à menopausa a variável de maior importância. No colo do fêmur, o tempo de vida reprodutiva teve associação com a DMO.
- O IMC teve correlação positiva somente com a DMO do colo do fêmur, sendo a variável mais importante nesse local.
- A DMO não teve correlação com o tempo de uso de TRH e nem com o tempo sob déficit estrogênico.

7. Referências Bibliográficas

AIMAN, J.; SMENTEK, C. Premature ovarian failure. *Obst Gynecol*, 66:9-14, 1985.

ALPER, M.M.; JOLY, E.E.; GARNER, P.R. Pregnancies after premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*, 67:59S-62S, 1986.

ANASTI, J. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril*, 70:1-15, 1998.

ANASTI, J.; KALANTARIDOU, S.N.; KIMZEY, L.M.; DEFENSOR, R.A.; NELSON, L.M. Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obst Gynecol*, 91:12-5, 1998.

BACHRACH, L.K. Bone mineral acquisition in healthy Asian, Hispanic, Black, and Caucasian youth: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metabol*, 84: 4702-12, 1999.

BACHRACH, L.K. Acquisition of optimal bone mass in childhood and Adolescence. *Trends Endocrinol Metabol*, 12:22-8, 2001.

BAGUR, A.C.; MAUTALEN, C.A. Risk for developing osteoporosis in untreated premature menopause. *Calcif Tissue Int.*, 51:4-7, 1992.

BENETTI-PINTO, C.L.;BEDONE, A.; MAGNA, L.A.; MARQUES-NETO, J.F. Factors associated with the reduction of bone density in patients with gonadal dysgenesis. *Fertil Steril*, 77:571-5, 2002.

BERMUDEZ, J.A.; MORÁN, C.; HERRERA, J.; BARAHONA, E.; PEREZ, M.C.; ZARATE, A. Determination of the steroidogenic capacity in premature ovarian failure. *Fertil Steril* 60 : 668-71, 1993.

BERQUÓ, E.S.; SOUZA, J.M.P.; GOTLIEB, L.M.D. **Bioestatística**. 2ª.ed., São Paulo: Editora Pedagógica e Universitária Ltda; 1981. 350p.

BONJOUR, J.P.; THEINTZ, G.; BUCHS, B.;SLOSMAN, D.; RIZZOLI, R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metabol*, 73:555-63, 1991.

BRASIL. Ministério de Saúde – Resolução nº 196/96 sobre pesquisa envolvendo os seres humanos. *Inf. Epidemi. SUS – Brasil*, 2, 1996.

CANN, C.E.; MARTIN, M.C.; GENANT, H.K.; JAFFE, R.B. Decreased spinal mineral content in amenorrheic women. *JAMA*, 251:626-9, 1984.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – CDC & WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Epi Info. Version 6.04b. Atlanta, CDC, 1997.

CONWAY, G.S.; KALTSAS, G.; PATEL, A.; DAVIES, M.C.; JACOBS, H.S. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril*, 65:337-41, 1996.

COOPER, C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med*, 103:12S-19S, 1997.

COULAM, C.B. Premature gonadal failure. *Fertil. Steril.*, 38:645-55, 1982.

COULAM, C.B.; ADAMSON, S.C.; ANNAGERS, J.F. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*, 67:604-6, 1986.

CUMMINGS, S.R.; RUBIN, S.M.; BLACK, D. The future of hip fractures in the United States. *Clin Orthop Rel Res*, 252:163-6, 1990.

DAVIES, M.C.; MAY, M.L.; JACOBS, H.S. Bone mineral loss in young women with amenorrhea. *Br Med J*, 301:790-3, 1990.

DECLARACIÓN DE HELSINKI Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en seres humanos. Normas y Documentos. Ética Médica. Colegio Médico de Chile. Santiago de Chile. Edit Antártica S.A, 1986. p. 91-5.

DEMPSTER, D.W.; LINDSAY, R. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet*, 341:797-801, 1993.

DHUPER, S.; WARREN, M.P.; BROOKS-GUNN, J.; FOX, R. Effects of hormonal status in bone density in adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metabol*, 71:1083-8, 1990.

DRAPER, N.R.; SMITH, H. **Applied regression analysis**. New York, John Wiley and sons, 1989. 307p.

FRIEDMAN, C.I.; BARROWS, H.; KIM, M.H. Hypergonadotropic hypogonadism. *Am J Obstet Gynecol*, 145:360-72, 1983.

GILSANZ, V.; GIBBENS, D.T.; ROE, T.F.; CARLSSON, M.; SENAC, M.O.; BOECHAT, M.I.; HUANG, H.K.; SCHULZ, E.E.; LIBANATI, C.; CANN, C. Vertebral bone density in children: effect of puberty. ***Radiology***, 166:847-50, 1988a.

GILSANZ, V.; GIBBENS, D.T.; CARLSSON, M.; BOECHAT, M.I.; CANN, C.; SCHULZ, E.E. Peak trabecular vertebral density: a comparison of adolescent and adult females. ***Calc Tiss Int***, 43:260-2, 1988b.

HADJIDAKIS, D.; KOKKINAKIS, E.; SFAKIANAKIS, M.; RAPTIS, S.A. The type and time of menopause as decisive factors for bone mass changes. ***Eur J Clin Invest***, 29:877-85, 1999.

JOHNSTON JR, C.C.; LONGCOPE, C. Premenopausal bone loss: a risk factor for osteoporosis. ***New Engl J Med***, 323:1271-2, 1990.

JONES, K.P.; RAVNIKAR, V.A.; TULCHINSKY, D. SCHIFF, I. Comparison of bone density in amenorrheic women due to athletics weight loss and premature menopause. ***Obstet Gynecol*** 66:5-8, 1985.

JONES, G.S.; de MORAES-RUEHSEN, M. A new syndrome of amenorrhea in association with hypergonadotropism and apparently normal ovarian follicular apparatus. ***Am J Obstet Gynecol***, 104:597-600, 1969.

KIN, K.; KUSHIDA, K.; YAMAZAKI, K.; OKAMOTO, S.; INOUE, T. Bone mineral density of the spine in normal Japanese subjects using DEXA: effect of obesity and menopausal status. ***Calc Tiss Int***, 49:101-6, 1990.

KRITZ-SILVERSTEIN, D.; BARRETT-CONNOR, E. Early menopause, number of reproductive years and bone mineral density in postmenopausal women. ***Am J Public Health***, 83:983-8, 1993.

LEWIN, S.; GOUVENIA, C.H.A.; MARONE, M.M.S.; WEHBA, S.; MALVESTITI, L.F. Densidade mineral óssea vertebral e femoral de 724 mulheres brancas brasileiras, influência da idade e do peso corporal. **Rev Ass Med Bras**, 43:127-36, 1997.

LIAO, K.L.; WOOD, N.; CONWAY, G.S. Premature menopause and psychological well-being. **J Psychosom Obst Gynecol**, 21:167-74, 2000.

LIEL, Y.; EDWARDS, J.; SHARY, J.; SPICER, K.M.; GORDON, L.; BELL, N.H. The effects of rsce and body habitus on bone mineral density of radius, hip and spine in premenopausal women. **J Clin Endocrinol Metabol**, 66:1247-50, 1988.

LINDSAY, R.; HART, D.M.; FORREST, C.; BAIRD, C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. **Lancet**, 2:1151-4, 1980.

LINDSAY, R. The menopause and osteoporosis. *Obstet Gynecol* 87: 16S-19S, 1996.

LLOYD, T.; ROLLINGS, N.; ANDON, M.B.; DEMERS, L.M.; EGGLI, D.F.; KIESELHORST, K. et al. Determination of bone density in young women. Relationships among prepubertal development, total body bone mass and total body bone density in premenarchal females. **J Clin Endocrinol Metabol**, 75:383-7, 1992.

MATKOVIC, V.; FONTANA, D.; TOMINAC, C.; GOEL, P.; CHESNUT III, C.H. Factors that influence peak bone mass formation: a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. **Am J Clin Nutr** 52:878-88, 1990.

MATKOVIC, V. JELIC, T.; WARDLAW, G.M.; ILICH, J.E.; GOEL, P.K.; WRIGHT, J.K.; ANDON, M.B.; SMITH, K.T.; HEANEY, R.P. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. **J Clin Invest**, 93:799-808, 1994.

MAUTALEN, C.; VEGA, E.; GHIRINGHELLI, G.; FROMM, G. Bone mass diminution of osteoporotic females at different skeletal sites. **Calc Tiss Int** 46:217-21, 1990.

MAZESS, R.B. On aging bone loss. **Clin. Orthop. Rel. Res**, 165:239-52, 1982.

MELTON III, L.J.; KAN, S.H.; FRYE, M.A.; WAHNER, H.W.; O'FALLON, W.M.; RIGGS, B.L. Epidemiology of vertebral fractures in women. **Am J Epidemiol**, 129:1000-11, 1989.

METKA, M.; HOLZER, G.; HEYTMANEK, G.; HUBER, J. Hypergonadotropic hypogonadic amenorrhea amenorrea (WHO III) and osteoporosis. **Fertil Steril**, 57:37-41, 1992.

NORDIN, B.E.C.; NEED, A.G.; CHETTERTON, B.E.; HOROWITZ, M.; MORRIS, H.A. The relative contributions of age and years since menopause to postmenopausal bone loss. **J Clin Endocrinol Metabol**, 70:83-8, 1990.

OHTA, H.; SUGIMOTO, I.; MASUDA, A.; KOMUKAI, S.; SUDA, Y; MAKITA, K. et al. Decreased bone mineral density associated with early menopause progresses for at least ten years: cross sectional comparisons between early and normal menopausal women. **Bone**, 18:227-31, 1996.

OTT, S.M. Attainment of peak bone mass. **J Clin Endocrinol Metabol**, 71:1082A-C, 1990.

POUILLES, J.M.; TREMOLLIÈRES, F.; BONNEU, M. RIBOT, C. Influence of early age at menopause on vertebral bone mass. *J Bone Miner Res*, 9:311-5, 1994.

PRIOR, J.C.; VIGNA, Y.M.; SCHECHTER, M.T.; BURGUESS, A.E. Spinal bone loss and ovulatory disturbances. *New Engl J Med*, 323:1221-7, 1990.

REBAR, R.W.; ERICKSON, G.F.; YEN, SSC. Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics. *Fertil Steril*, 37:37-45, 1982.

REBAR, R.W.; CONNOLLY, H.V. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril*, 53:804-10, 1990.

RECKER, R.R.; DAVIES, K.M.; HINDERS, S.M.; HEANEY, R.P.; STEGMAN, M.R.; KIMMEL, D.B. Bone gain in young adult women. *JAMA*, 268:2403-8, 1992.

RICCHELSON, L.S.; WAHNER, H.W.; MELTON III, L.J.; RIGGS, B.L. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *New Engl J Med*, 311:1273-5, 1984.

RIGGS, B.L.; WAHNER, H.W.; MELTON II, L.J.; RICHELSON, L.S.; JUDD, H.L.; OFFORD, K.P. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging. *J Clin Invest*, 67:328-35, 1981.

RIGGS, B.L.; MELTON II, L.J. Involutional osteoporosis. *New Engl J Med*, 314:1676-86, 1986.

RIGGS, B.L. Pathogenesis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol*, 156:1342-6, 1987.

ROSS, P.D. Clinical consequences of vertebral fractures. ***Am J Med***, 103:30S-43S, 1997.

SEEMAN, E.; COOPER, M.E.; HOPER, J.L.; PARKINSON, E.; McKAY, J.; JERUNS, G. Effect of early menopause on bone mass in normal women and patients with osteoporosis. ***Am J Med***, 85:213-6, 1988.

SLEMENDA, C.; HUI, S.L.; LONGCOPE, C.; JOHNSTON, C.C. Sex steroids and bone mass. ***J Clin Invest***, 80:1261-9, 1987.

SZLACHTER, B.N.; NACHTIGAL, L.E.; EPSTEIN, J.; YOUNG, B.R., WEISS, G. Premature menopause: a reversible entity? ***Obstet Gynecol***, 54:396-8, 1979.

TEEERGARDEN, D.; PROULX, W.R.; MARTIN, B.R.; ZHAO, J.; McCABE, G.P.; LYLE, R.M. et al. Peak bone mass in young women. ***J Bone Miner Res***, 10:711-5, 1995.

THEINTZ, G.; BUCHS, B.; RIZZOLI, R.; SLOSMAN, D.; CLAVIEN, H.; SIZONENKO, P.C. et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after sixteen years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. ***J Clin Endocrinol Metabol***, 75:1060-5, 1992.

VEGETTI, W.; MAROZZI, A.; MANFREDINI, E.; TESTA, G.; ALAGNA, F.; NICOLOSI, A. et al. Premature ovarian failure. ***Mol Cell Endocrinol***, 161:53-7, 2000.

VOLKMAN, W.; CASTRO, J.A.S. Incidência das fraturas proximais de fêmur em Porto Alegre. ***Rev Ass Med Bras***, S138, 1992.

WEAVER, C.N.; PEACOCK, M.; JOHNSTON JR, C.C. Adolescent nutrition in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metabol*, 84:1839-43, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva, WHO, 1994. 130p (Reports series, 843).

8. Bibliografia de Normatizações

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

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98
(alterada 2002).

9. Anexos

9.1. ANEXO 1 – FICHA PARA COLETA DE DADOS

DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM MULHERES COM FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA

Data: ___/___/___

Data de nascimento: ___/___/___

Número da ficha: _____

Idade à menarca: □□ anos

Idade à menopausa: □□ anos

Tempo de menopausa: □□ anos

Tempo de uso de TRH: □□ meses

DEXA

Data do exame: ___/___/___

Peso: _____ kg

Altura: _____ cm

Idade: □□ anos

Coluna Lombar: - L2-L4 (g/cm²) – □□□□ / □□□

Fêmur Colo □□□□ / □□□

 Trocânter □□□□ / □□□

 T. Ward □□□□ / □□□