

**AVALIAÇÃO DIETÉTICA E NUTRICIONAL DE MULHERES
NA PÓS-MENOPAUSA COM BAIXA DENSIDADE
MINERAL ÓSSEA. EFEITO NO METABOLISMO ÓSSEO DA
SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM HIDROLISADO DE
COLÁGENO.**

FLORENCIA CÚNEO

**Tese de doutorado apresentada à
Pós-graduação em Alimentos e Nutrição
da Faculdade de Engenharia de
alimentos da Universidade Estadual de
Campinas, como requisito para a
obtenção do título de doutor**

Campinas

2008

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FEA – UNICAMP

C914a Cúneo, Florencia
Avaliação dietética e nutricional de mulheres na pós-menopausa com baixa densidade mineral óssea. Efeito no metabolismo ósseo da suplementação dietética com hidrolisado de colágeno / Florência Cúneo. – Campinas, SP: [s.n.], 2008.

Orientador: Jaime Amaya-Farfán
Co-orientador: Lúcia Helena Simões da Costa Paiva
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Engenharia de Alimentos.

1. Dieta. 2. Osteoporose. 3. Colágeno. 4. Pós-menopausa. 5. Marcadores bioquímicos ósseos. 6. Adequação de nutrientes. I. Amaya-Farfán, Jaime. II. Costa Paiva, Helena Simões da. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia de Alimentos. IV. Título.

(ckn/fea)

Titulo em inglês: Food intake assesement and nutritional status of low mineral density climacteric women. Hidrolyzed collagen dietary supplementation effect on bone metabolism

Palavras-chave em inglês (Keywords): Diet, Osteoporosis, Collagen, Post-, Bone biochemical markers, Nutrient adequacy

Área de concentração: Nutrição Experimental e Aplicada à Tecnologia de Alimentos

Titulação: Doutor em Alimentação e Nutrição

Banca examinadora: Jaime Amaya-Farfán
Aarão Mendes Pinto Neto
Adriana Orcesi Pedro
César Eduardo Fernández
Jose Ângelo Camilli
Marcelo Morgano

Data de defesa: 26-02-2008

Programa de Pós-Graduação: Programa em Alimentação e Nutrição

**AVALIAÇÃO DIETÉTICA E NUTRICIONAL DE MULHERES
NA PÓS-MENOPAUSA COM BAIXA DENSIDADE
MINERAL ÓSSEA. EFEITO NO METABOLISMO ÓSSEO DA
SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM HIDROLISADO DE
COLÁGENO.**

FLORENCIA CÚNEO

Orientador: Prof. Dr. Jaime Amaya Farfán

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Lúcia Helena Simões da Costa Paiva

**Tese de doutorado apresentada à
Pós-graduação em Alimentos e Nutrição
da Faculdade de Engenharia de
alimentos da Universidade Estadual de
Campinas, como requisito para a
obtenção do título de doutor**

**Campinas
2008**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jaime Amaya Farfán
(orientador)

Prof. Dr. Aarão Mendes Pinto Neto
(membro)

Profa. Dra Adriana Orcesi Pedro
(membro)

Prof. Dr. César Eduardo Fernádes
(membro)

Prof. Dr. Jose Ângelo Camilli
(membro)

Prof. Dr. Marcelo Morgano
(membro)

**Dedico aos meus amados filhos
Juan Santiago e Isabella**

AGRADECIMENTOS

À o meu orientador Prof. Dr. Jaime Amaya Farfán pela orientação, a compreensão e amizade proporcionada.

À Profa. Dra. Lúcia Helena Simões da Costa Paiva pela excelente co-orientação e oportunidade.

À Gelita do Brasil pelo apoio financeiro e fornecimento de matéria prima.

Ao CNPq pela bolsa de doutorado.

Ao prof. Dr. Aarão Mendes Pinto Neto por permitir-me realizar este estudo e contribuir a sua correção.

Aos professores da banca examinadora pela contribuição valiosa e amabilidade e disposição.

À minha grande amiga Lucia de la Hoz Urrejola por seu carinho, incentivo e, ajuda incondicional para a finalização da tese.

As minhas estagiárias e amigas Érika Mayumi Ota e Cinthia Baú Betim pela valiosa colaboração.

Aos funcionários da secretaria do departamento de Toco-ginecologia e do ambulatório de Menopausa do CAISM e a estatística Sirlei Siani Moraes pela colaboração e apoio.

À minhas queridas e incondicionais amigas Cristiane Reis e Christiane de Arruda Rodrigues, minha família brasileira.

À minha família e especialmente minha mãe pelo apoio e ajuda incondicional.

A todos os amigos, funcionários e professores do DEPAN.

Agradeço profundamente a todos!

Sumario

Símbolos, siglas e abreviaturas	viii
Resumo	x
Abstract	xii
1-Introdução	1
2-Objetivos	12
3- Capítulo 1: Efeito da suplementação com hidrolisado de colágeno alimentar sobre o metabolismo ósseo de mulheres na pós-menopausa: um estudo piloto	13
4- Capítulo 2: Avaliação dietética e nutricional de mulheres na pós-menopausa com baixa densidade mineral óssea	36
5- Conclusões	58
6- Referências bibliográficas	60
7- Anexos	64
7.1 Anexo 1 - Lista de verificação	64
7.2 Anexo2 - Termo de consentimento livre e esclarecido	65
7.3 Anexo 3 - Características do Hidrolisado de colágeno	67
7.4 Anexo 4 - Ficha clínica de coleta de dados	68
7.5 Anexo 5 - Ficha Enquêrito Alimentar	74
7.6 Anexo 6 - Tabelas estatísticas	75
7.7 Anexo 7 - Frequência de consumo dos diferentes alimentos	77
7.8 Anexo 8 -Aceite de protocolo de pesquisa - Comissão de pesquisa do CAISM e Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	79

Símbolos, siglas e abreviaturas

AI	Adequate Intake
AMDR	Acceptable Macronutrients Distribution Range
CAISM-UNICAMP	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CTX	Telopeptídeo Carboxilo Terminal do Colágeno Tipo I
DMO	Densidade Mineral Óssea
DRI	Dietary Reference Intake
EAR	Estimated Average Requirement
FALOS	Fostatase Alcalina Óssea
FDA	Food and Drugs Administration
GRAS	Generally Recognized As Safe
HC	Hidrolisado de Colágeno
IMC	Índice de Massa Corporal
ISCD	International Society for Clinical Densitometry
NTX	Interligadores N-terminais de Colágeno Tipo I
OMS	Organização Mundial da Saúde
OSCAL	Osteocalcina
PTH	Paratohormônio
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
R24hs	Recordatório 24 horas
SBDens	Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica

TACO **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos**

WHO **World Health Organization**

Resumo

Objetivos: Avaliar em mulheres o potencial terapêutico do hidrolisado de colágeno, como suplemento alimentar, no tratamento da baixa densidade mineral óssea e as características nutricionais e dietéticas de mulheres na pós- menopausa. **Métodos:** Realizou-se um ensaio clínico do tipo duplo cego, aleatorizado, com mulheres na pós-menopausa, que apresentaram baixa densidade mineral óssea na coluna lombar diagnosticada por DEXA atendidas no Ambulatório de Menopausa do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas. As mulheres recrutadas incluíram na alimentação hidrolisado de colágeno (10 g/dia) ou placebo por um período de 24 semanas. Foram determinados ao início do ensaio: cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, creatinina plasmática, calciúria de 24 horas e o marcador de reabsorção óssea, telopeptídeo-carboxilo terminal plasmático do colágeno tipo I (CTX), e os marcadores de formação óssea, osteocalcina e fosfatase alcalina óssea no início, e após 12 e 24 semanas de tratamento. O consumo de energia e nutrientes essenciais foi estimado com Recordatório de 24h e Questionário de Frequência Alimentar usando a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO), como referência. Os dados foram analisados estatisticamente no programa SAS, através de análise de variância multivariada para medidas repetidas MANOVA e foram determinadas as correlações entre diferentes variáveis do estudo clínico (índice de correlação de Pearson), adotando-se o nível de significância estatística de 5%. **Resultados:** Um total de 71 mulheres com $57,3 \pm 4,8$ anos concluiu o estudo, 35 receberam placebo e 36 hidrolisado de colágeno. O índice de massa corporal das mulheres foi $27,4 \pm 4,5$ kg/m². Encontrou-se 42% das mulheres estudadas com sobrepeso e 26% com obesidade. Com relação aos macronutrientes, 38% das mulheres consumiam lipídeos em excesso. O consumo diário de colesterol foi de 222 ± 98 mg, 22% das mulheres consumiu excessiva gordura saturada. De modo geral, a porcentagem de mulheres que apresentou inadequação no consumo de minerais e vitaminas. Em 94% das mulheres o consumo de cálcio (654 ± 358 g/dia) foi inferior à ingestão adequada para a faixa etária. Não foram encontradas correlações entre a idade, variáveis dietéticas e ósseas estudadas e os marcadores do metabolismo ósseo. Os

resultados dos marcadores, tanto de formação como de reabsorção óssea, não foram diferentes entre ambos os tratamentos. Das mulheres que sofriam de dores articulares ou ósseas um 34% relataram o desaparecimento da dor durante ou até a finalização do tratamento. **Conclusões:** Este estudo não mostrou nenhum efeito do HC sobre o metabolismo ósseo medido através de marcadores bioquímicos. O HC mostrou efeitos analgésicos para dores ósseo-articulares nas mulheres tratadas. A maioria das mulheres estava com excesso de peso relatou uma ingestão inadequada de cálcio.

Palavras-chave: dieta, osteoporose, colágeno, pós-menopausa, marcadores bioquímicos ósseos, adequação nutricional

Abstract

Objectives: Evaluate the potential effect of hydrolyzed collagen, as a dietetic supplement, in the treatment of osteopenic postmenopausal women and to study of the anthropometric and food intake characteristics of the group. **Methods:** a randomized double-blind clinical assay with osteopenic postmenopausal women, was planned. The volunteers ingested 10 g/day of hydrolyzed collagen or a placebo for a period of 24 weeks. Calcium, phosphate, alkaline phosphatase, serum creatinine, 24h urinary calcium, the bone resorption marker carboxy-terminal collagen crosslinks (CTX) and the bone formation markers (osteocalcine and bone-specific alkaline phosphatase) were determined at the beginning and at 12 and 24 weeks of treatment. The intakes of nutrients and energy were estimated using the 24h record and a food frequency questionnaire using the Brazilian Food Composition Table (TACO) as reference. Results were analyzed using the SAS (MANOVA) and the Pearson's correlations were determined between variables, adopting 5% as a level of significance. **Results:** The sample was constituted of 35 placebo and 36 treated subjects (mean age 57.3 ± 4.8 years and BMI of $27,4 \pm 4,5$ kg/m²). Of those subjects belonging to the treated group that complained from articular or bone pains, 34% reported the cessation of the symptom by the end of the study. The analysis of variance revealed no significant effect of the dietary supplement on bone metabolism. No Pearson's correlations were found between the set of variables (age, nutrient intake, BMI, mineral density) and markers of bone metabolism, at either one of the times. Forty-two percent of the patients were overweight and 26% obese. Excess of lipids in the diet was observed in 38% of the women and 22% exceeded the recommendations for saturated fat. Cholesterol uptake was 222 ± 98 mg. The mean intake of calcium was 654 ± 358 g/day and 94% failed to reach the adequacy intake. **Conclusions:** Under the conditions of this intervention consumption of the hydrolyzed collagen did not produce any observable effects in bone metabolism as measured by currently accepted markers of bone resorption or formation. Most of the patients exhibited inadequacy in calcium intake as well as excessive body weight.

Key words: diet, osteoporosis, collagen, post-menopause, biochemical bone markers, nutritional adequacy

1 - Introdução

Osteopenia e osteoporose

A osteopenia e a osteoporose afetam uma parcela significativa da população de idade avançada. Elas se caracterizam pela propensão à perda de minerais e de matriz protéica do tecido ósseo, e conseqüente perda da microestrutura normal do osso. A osteoporose aumenta significativamente o risco de fratura, causando um impacto dramático na qualidade e na expectativa de vida útil do indivíduo dentro de sua comunidade (PINTO NETO et al, 2002). Dentre as mudanças esqueléticas, a perda de massa óssea, pode ser avaliada diretamente mediante a quantificação da densidade mineral óssea (DMO). Em 1994, a OMS propôs a medição da DMO para o diagnóstico e classificação da doença, usando a percentual de perda de massa óssea do indivíduo, em relação à massa óssea encontrada em indivíduos adultos normais (DAWSON-HUGHES, 2003). Hoje se aceita o termo de osteopenia na nomenclatura internacional, mas “baixa massa óssea” ou “baixa densidade óssea” é recomendada, sendo que pessoas sob esse diagnóstico não apresentam necessariamente elevado risco de fratura (SBDens, 2006).

Muitos são os fatores determinantes da massa óssea, mas a genética, incluindo aspectos étnicos e de gênero, respondem por aproximadamente 50% da variabilidade nos níveis de pico de massa óssea atingidos pelos indivíduos (POCOCK et al, 1987). Indiscutivelmente, a idade é de longe o determinante mais importante da perda de massa óssea. Essa diminuição da densidade óssea ocorre universalmente, porém em proporções diferentes de acordo com as variações individuais (MARQUES NETO & LEDERMAN, 1995).

Na menopausa, aumenta a reabsorção e diminui a formação óssea em cada unidade de remodelação, o que aumenta a taxa de perda de massa óssea. O risco de osteoporose depende tanto do pico de massa óssea alcançado na idade adulta jovem, quanto do índice de perda de massa óssea nas épocas posteriores. Não se sabe com certeza com que idade se começa a perder massa óssea, mas acreditasse que entre 40 anos e a menopausa as mulheres

percam entre 0,3% a 0,5% de sua massa óssea cortical, por ano e, após a menopausa, esse ritmo se acelere para 2%-3% ao ano (LANZILLOTTI et al, 2003). A perda óssea decorrente da menopausa é caracteristicamente associada à excessiva atividade de osteoclastos, enquanto a perda óssea associada ao envelhecimento é mais relacionada à diminuição no número de osteoblastos (KEATING et al, 2000).

Com relação ao risco de fraturas, o fator do antecedente materno parece duplicar o risco da mulher menopáusicas de sofrer de fratura de quadril, independente da sua massa óssea. Existe também uma forte relação entre o peso corporal e a massa óssea. Baixo IMC é responsável pelo aumento de até sete vezes o risco de fratura de quadril. Entre outros fatores de risco, encontramos o tabagismo, o hipertireoidismo, o estado de saúde deteriorado, ter tido uma queda no último ano, ter sofrido de fratura após os 50 anos e o uso de alguns medicamentos como os anticonvulsivos e corticóides. (CUMMINGS et al, 1995).

Na atualidade, o processo de formação e reabsorção óssea nos indivíduos pode ser avaliado mediante o monitoramento de diferentes marcadores bioquímicos ou marcadores ósseos para os quais alguns estudos têm destacado alta especificidade e sensibilidade (DELMAS, 2001; KAMEL et al, 1998). Mudanças nos níveis de marcadores ósseos, expressas usualmente através de porcentagens de variação, em relação aos valores iniciais, apresentam correlação com as mudanças na DMO. Estudos mostram que uma diminuição dos marcadores de reabsorção óssea está associada a um aumento da DMO após tratamento com drogas anti-reabsortivas. Os resultados desses estudos sugerem que os marcadores ósseos, especialmente os mais sensíveis e precisos, podem ser usados para monitorar a eficácia dos tratamentos para osteoporose, especialmente nos primeiros seis meses de tratamento, tempo em que as mudanças da DMO são ainda muito pequenas para serem detectadas pela densitometria óssea. Existem ao menos seis situações onde marcadores ósseos podem ser potencialmente utilizados: “no monitoramento da adesão ao tratamento”, “no monitoramento da eficácia de um tratamento, predizendo o risco de fratura”, “para a seleção de pacientes para uma terapia anti-reabsortiva”, “predizer a perda óssea”, “para estimar a massa óssea” (DELMAS, 2001).

A osteocalcina é uma pequena proteína de 49 aminoácidos sintetizada, entre outras células, pelos osteoblastos maduros, constituindo-se um marcador altamente específico de formação óssea e podendo ter um papel importante na regulação da renovação óssea. As vantagens do uso da osteocalcina, como índice clínico da renovação óssea, são a sua alta especificidade e baixa variabilidade entre sujeitos. Hoje estão disponíveis diferentes kits para a detecção e quantificação de osteocalcina no sangue e urina, do tipo radioimunoensaios e imunoensaio mediado por enzimas (ELISA), imunoensaios baseados em anticorpos mono ou policlonados (IRMA) e imunoensaio por eletro quimoluminescência (ECLIA) (GUNDBERG, 2001).

A fosfatase alcalina óssea, isoforma óssea da fosfatase alcalina, é uma enzima produzida pelos osteoblastos. A sua função específica não é conhecida, mas seu papel fisiológico primário no osso está associado à calcificação do esqueleto e formação óssea. Esta enzima atua no processo de remodelagem óssea catalisando a hidrólise de ésteres de fosfato, fornecendo assim altas concentrações de fósforo necessárias para a mineralização óssea. Os níveis sanguíneos de fosfatase alcalina óssea estão elevados durante períodos de ativa formação do esqueleto. Hoje existem diversos métodos por imunoensaio para a detecção e dosagem da enzima ósseo-específica no sangue e urina (DEMERS, 2001).

Os produtos de degradação do colágeno tipo I, como CTX (Telopectídeo Carboxilo Terminal do Colágeno Tipo I) e NTX (Telopectídeo N-Terminal do Colágeno Tipo I) e piridinolinas, que representam mais de 90% da matriz orgânica do osso, podem ser detectados por imunoensaios no sangue. Os valores de CTX sanguíneos mostram menores índices de variação inter-sujeitos do que as medições em urina. A resposta de vários marcadores de degradação óssea foi avaliada por KAMEL et al (1998) em mulheres pós-menopáusicas com baixo consumo de cálcio, antes e depois de um tratamento de suplementação com cálcio. Hidroxiprolina urinária e piridinolinas foram determinados por CLAE, e NTX e CTX, por imunoensaio, antes e depois da suplementação. Os telopeptídeos (CTX e NTX) foram os marcadores que tiveram maior magnitude de resposta após dois meses de tratamento com cálcio, magnitude percentualmente maior do que o coeficiente de variação inter-sujeito (CV). Neste estudo os marcadores de fragmentos de telopeptídeos de

colágeno tipo I refletiram mais sensivelmente a mudança na reabsorção óssea. Comparado com as piridinolinas e o NTX urinários, os valores de CTX determinados no soro tiveram resposta clínica superior. Estudos mostram que os níveis de CTX no soro podem prever o risco de fratura e a densidade mineral óssea (LEARY, 2001). Porém, na literatura, os relatos são discrepantes sobre a resposta e utilidade dos marcadores ósseos quando a finalidade é explorar seu potencial em tratamentos que não conseguem grandes mudanças, como as que poderia alcançar um tratamento com bifosfonatos, por exemplo. Aumentar a resposta dos marcadores, seja com a melhora dos ensaios e dos marcadores mesmos é necessário (LEAVY, 2001).

Fatores nutricionais na osteoporose

A adequada nutrição tem um papel importante na patogênese, prevenção, e tratamento da osteoporose. A boa qualidade óssea é resultado de uma adequada nutrição em proteínas, minerais e oligoelementos.

A adequada ingestão de alimentos que atendam às necessidades diárias em proteínas é indispensável para um adequado desenvolvimento e preservação do osso em todas as idades. Classicamente se tem considerado o efeito negativo das proteínas sobre o esqueleto, devido à correlação positiva entre o consumo de proteínas e a excreção urinária de cálcio. Porém, nos últimos anos, têm aumentado as evidências de que o baixo consumo protéico exerce efeitos nocivos para o esqueleto. Na medida em que o consumo de proteínas é inferior à 0,8 g/kg/dia, os níveis de PTH (paratohormônio) se elevam no curto prazo, levando a desmineralização óssea. Vários estudos mostraram a relação existente entre o baixo consumo de proteínas e a perda de massa óssea acelerada em idosos, e ainda outros associando o baixo consumo protéico à menor incidência de fraturas ósseas. Provavelmente, a importância das proteínas, advém de vários mecanismos, além da possibilidade de que, uma dieta deficitária em proteínas possa ser indicativa da carência de muitos outros nutrientes também importantes para o osso (DAWSON-HUGHES, 2003). A inadequação do consumo de cálcio e/ou vitamina D produz modificações na secreção de hormônios reguladores de Ca, resultando em menor absorção intestinal e menor

concentração de Ca iônico no sangue. Quando esta situação acontece, a secreção do PTH é estimulada, resultando num aumento dos níveis circulantes deste hormônio. O efeito acumulativo das altas concentrações de PTH, conduzem a um hiperparatireoidismo secundário, que resulta num aumento da remodelação com significativa perda de massa óssea e incremento do risco de fratura. A suplementação com vitamina D, normalmente em combinação com Ca, parece reduzir o grau de hiperparatireoidismo associado à nutrição inadequada (NIEVES, 2005). Numerosos estudos têm mostrado que o consumo elevado de cálcio está associado a um efeito favorável sobre a DMO comparado com a DMO de indivíduos com baixo consumo de Ca para todas as idades (HEANEY, 2000; MCCAVE et al, 2004; WHITING et al, 2002, ILICH et al, 2003). Em mulheres na pós-menopausa, os benefícios da suplementação com Ca e vitamina D na prevenção da perda de massa óssea, redução da renovação óssea, e redução de fraturas não vertebrais são aceitos (NIEVES, 2005).

Em indivíduos jovens e saudáveis o principal determinante do nível sérico de vitamina D provém da síntese cutânea, porém em idosos a síntese na pele encontra-se reduzida. Aceita-se que a insuficiência de vitamina D tenha um forte papel na osteoporose. A deficiência sérica de vitamina D é de ocorrência freqüente em idosos, principalmente contribuem neste sentido, além de má absorção, as doenças ósseas ou hepáticas e os tratamentos com medicamentos que interferem no metabolismo da vitamina D (NIEVES, 2003).

O consumo de adequados níveis de fósforo, parecem não influenciar a homeostase esquelética, mais o consumo excessivo, particularmente combinado a baixo consumo de cálcio, resulta bastaste deletério, levando a estados de hiperparatireoidismo secundário. Por outro lado, o consumo de cálcio é essencial para o crescimento, e o baixo nível sérico de P limita a formação e mineralização óssea. O consumo adequado de Ca, P e proteínas está associado a ossos de alta DMO. A relação Ca/P parece ser mais importante do que o consumo de P isoladamente. A suplementação isolada de Ca pode criar uma deficiência relativa de P, que pode limitar a função osteoblástica e prejudicar a reabsorção óssea (NIEVES, 2005).

A vitamina K é uma vitamina lipossolúvel que funciona como co-fator de enzimas envolvidas na coagulação e no metabolismo ósseo, permitindo a γ -carboxilação de proteínas como a osteocalcina, proteínas envolvidas na formação óssea. Um alto percentual de osteocalcina descarboxilada no sangue associa-se a dietas deficitárias em vitamina K. Dados epidemiológicos mostram que a insuficiência subclínica de vitamina K em idosos, pode contribuir à perda óssea e a um aumento do risco de fraturas (FESKANICH et al, 1999). Estudos observacionais mostram que os níveis séricos de vitamina K estão relacionados positivamente com a DMO e a menor incidência de fraturas, porém, muitos dos achados são difíceis de interpretar devido às deficiências gerais da dieta. Pequenos estudos que utilizaram a suplementação de vitamina K encontraram reduções na excreção de Ca, na reabsorção do osso e dos níveis séricos de osteocalcina não-carboxilada. Doses suplementadas de vitamina K reduziram o risco de fratura e diminuíram a taxa de perda óssea (MIKI et al, 2003; SHIRAKI, 2000). Por outro lado, baseado nas evidências de estudos até hoje disponíveis sobre os efeitos da vitamina K no osso, não existem dados suficientes para recomendar a suplementação necessária para manter a saúde óssea. Uma dieta saudável, rica em frutas e vegetais, assegura que o consumo de vitamina K seja adequado para a maioria da população (NIEVES, 2005).

A vitamina C é essencial como co-fator na formação e síntese da hidroxiprolina e hidroxilisina do colágeno. Estudos epidemiológicos mostram uma associação da vitamina C e a DMO. Uma maior taxa de perda de DMO foi encontrada em indivíduos com baixa ingestão de vitamina C. Porções de vegetais e frutas frescas fornecem suficiente vitamina C para a saúde óssea e demais funções orgânicas (JOHNSTON, 2003). Estudos populacionais mostram que a vitamina A como retinol em excesso, tem efeito deletério no osso aumentando o risco de fratura (MELHUS et al, 1998). Não existe associação conhecida entre o consumo de carotenóides, pro-vitamínicos A obtidos das fontes vegetais, com a saúde óssea (NIEVES, 2005).

O magnésio complexado a ATP (Adenosina Tri-fosfato) faz parte de muitas reações na síntese de proteínas e ácidos nucleicos. Existe um papel importante do Mg na regulação da homeostase do cálcio e potássio e sobre o PTH e os níveis de vitamina D. Ratos de

laboratório que sofrem deficiência grave de Mg produzem ossos frágeis e têm redução do crescimento e volume ósseo (KENNEY et al, 1994). Os estudos epidemiológicos acerca do envolvimento do Mg na osteoporose são poucos e apresentam resultados conflituosos. Sabemos que o Mg tem uma função fundamental para a homeostase óssea e mineral, em virtude dos seus efeitos diretos sob a função dos osteoblastos, células encarregadas da formação óssea, e sua influência na formação e crescimento dos cristais de hidroxiapatita. Dado que o osso é um sitio de armazenamento de Mg é também um dos tecidos mais afetados pela sua falta (FLEET & CASHMAN, 2003). Existe pouca evidência de que o Mg seja necessário para prevenção de osteoporose na população geral, portanto o papel causal do déficit de magnésio na osteoporose ainda não tem sido confirmado e são discutíveis as indicações de Mg para prevenir e tratar esta doença.

O flúor é um elemento traço essencial que se requer para o desenvolvimento do esqueleto e dentes, normalmente não há necessidade de cuidar da sua ingestão que é suficiente através de alimentos e bebidas. O excesso de flúor causa fluorose, que é caracterizada pela formação de ossos de composição e qualidade anormais, como resultado do estímulo dos osteoblastos. Estudos em regiões endêmicas de fluoroses, taxas elevadas de fraturas foram observadas (NIEVES, 2003).

O cobre é um elemento essencial requerido por muitas enzimas incluindo a lisil-oxidase, necessária para fazer as ligações cruzadas do tropocolágeno, responsáveis pela resistência do colágeno. Esses estudos mostraram efeito na perda de massa óssea em mulheres na pós-menopausa (EATON-EVANS et al, 1996). A redução do consumo de Cu durante 8 semanas, afetou a taxa de remodelação óssea que se reverteu ao restaurar o Cu alimentício em homens adultos (BAKER, 1999). Os dados epidemiológicos favoráveis à suplementação com Cu existem, mas são escassos (EATON-EVANS et al, 1996; BAKER, et al, 1999).

Deficiência profunda de zinco conduz à redução do crescimento e maturação óssea, mas existe pouca evidencia relacionando o zinco à DMO ou fraturas osteoporóticas (NIEVES; 2005). A associação entre o consumo de ferro e DMO não foi amplamente estudada e seu papel na mineralização óssea continua desconhecida. O ferro seria

importante para todas as células incluindo aos osteoblastos, envolvidos na formação do tecido ósseo. Alguns estudos em humanos mostraram uma associação entre o consumo de Fe e a DMO (HARRIS, 2003). Alguns outros trabalhos de revisão têm mostrado a participação do boro, silício, alguns metais pesados, entre outros, afetando a massa óssea e o risco de fratura osteoporótica (FARFAN, 1994).

As necessidades nutricionais para a saúde óssea devem ser alcançadas com uma dieta saudável, em indivíduos que incluem também atividade física rotineira. Os alimentos deveriam ser preferencialmente as fontes de Ca, já que veiculam outros nutrientes essenciais. A suplementação de Ca e vitamina D em pessoas idosas é considerada efetiva e de baixo custo para a prevenção de fraturas de quadril. O efeito do Ca e da vitamina D no osso, não deveria ser considerado isoladamente dos outros componentes nutricionais da dieta, por serem potencialmente importantes. Hoje as recomendações nutricionais para prevenir a osteoporose se centram na otimização dos aportes de Ca e vitamina D.

Hidrolisados de colágeno

Os hidrolisados de colágeno (HC), são produtos da indústria de gelatina, obtidos por tratamento enzimático e atualmente comercializados para o público em geral como produtos de venda livre. A sua inocuidade à saúde humana é testemunhada pelo status concedido pela FDA americana de *GRAS* (generally recognized as safe) (MOSKOWITZ, 2000).

Os HC são produtos da hidrólise limitada do colágeno de pele suína ou bovina, constituídos por peptídeos de pesos moleculares (PM) entre 2,5 e 10 kDa, sobre o qual existem estudos mostrando a sua maior biodisponibilidade, efeitos provavelmente estimuladores da regeneração das fibras de colágeno do rato e do homem, em comparação ao colágeno intacto ou a gelatina (OESSER et al, 1999). Devido a suas propriedades bioquímicas e nutricionais, o HC vem sendo proposto por alguns pesquisadores como um possível agente terapêutico no manejo e prevenção de doenças ósseo-articulares (MOSKOWITZ, 2000).

Adam et al (1991) avaliaram através de um ensaio duplo cego randomizado, em 81 pacientes com osteoartrose em pulso e joelho, o efeito do consumo de 3 diferentes produtos a base de HC (10 g/dia) durante 2 meses. No final do estudo os pacientes tinham reduzido o consumo de analgésicos em relação ao consumo relatado antes de iniciar o tratamento. Os autores sugeriram que o HC teria efeito analgésico e que o pool de aminoácidos fornecido ao organismo pelos produtos melhorou significativamente a matriz estrutural das articulações.

Beuker et al (1996) observaram em 100 pacientes tratados com 10 g/dia de HC durante 1 a 6 meses um aumento significativo nos níveis sanguíneos de hidroxiprolina, o principal aminoácido constituinte tanto do colágeno ósseo-articular, como do HC, e uma redução da dor de joelhos e pulsos. Os pesquisadores propuseram que o efeito benéfico do HC estaria relacionado ao aumento da síntese de colágeno articular e da cartilagem.

No que refere à osteoporose, Adam et al (1996) avaliaram num estudo clínico o efeito do HC no metabolismo ósseo de pessoas com osteoporose. Para isso conduziram um ensaio tipo duplo cego em 94 mulheres menopáusicas (com menos de 80% da densidade mineral óssea normal), 47 foram tratadas com calcitonina (100 unidades/3 vezes por semana) mais uma dieta acrescida de HC (10 g/dia) e as outras 47 receberam o tratamento com calcitonina mais placebo de lactose durante 6 meses. No final do tratamento, os níveis das piridinolinas urinárias, utilizadas como marcadores de reabsorção óssea diminuíram significativamente ($p \leq 0,05$). As pacientes que foram tratadas com calcitonina mais HC na dieta, mostraram decréscimos significativamente maiores nos níveis dos marcadores do que as tratadas com calcitonina mais placebo. Houve, nas mulheres que receberam HC, uma maior inibição da reabsorção de colágeno ósseo, que melhorou a resposta ao tratamento com calcitonina.

Um trabalho executado no nosso laboratório por Jackix et al (2008), estudou o efeito da suplementação de hidrolisado de colágeno, nas características ósseas de um grupo de ratas adultas ovariectomizadas, que foram utilizadas como modelo de osteoporose pós-menopausa. As ratas recebiam HC numa quantidade equivalente a 10 g/dia para uma mulher adulta ou quantidade 10 vezes maior. Os efeitos nas ratas foram comparados com os

de ratas ovariectomizadas, que ingeriram as mesmas dietas padrões, mas com gelatina no lugar de HC. Após 2 meses de suplementação, dentre outros parâmetros avaliados, o conteúdo protéico das vértebras foi analisado. Encontrou-se um percentual significativamente maior, nos animais que receberam HC comparado aos que receberam gelatina. O efeito foi atribuído a uma absorção mais efetiva do hidrolisado em relação à gelatina e/ou a um estímulo da síntese de colágeno nos osteoblastos da matriz orgânica das vértebras. Interpreta-se que um aumento do teor protéico do osso foi por conta fundamentalmente do aumento do conteúdo de colágeno ósseo, onde predomina o colágeno tipo I. Os achados de Nomura et al (2005), também num modelo experimental com ratas, que analisaram o conteúdo de colágeno ósseo, distinguiram uma maior formação do colágeno novo nos ossos após suplementar as dietas dos animais osteoporóticos com um hidrolisado de colágeno. Também no estudo de Jackix et al (2008), usando ensaios biomecânicos em vértebras (estudo de carga máxima e compressão em vértebras) encontrou-se maior resistência óssea nas ratas alimentadas com HC do que as alimentadas com gelatina. Vale a pena salientar, que esse tipo de testes biomecânicos na rata como modelo experimental, apontam ao estudo do risco de fratura. Considerando que a composição aminoacídica da gelatina e do HC era equivalente, o processo de hidrólise da gelatina, parece ter-lhe conferido propriedades fisiológicas diferentes as da sua proteína de origem, a gelatina. Dentre as respostas plausíveis aos efeitos distintos de uma mesma proteína, mas submetida a um processo de hidrólise mais ou menos extenso, propõe-se que os peptídeos originados no processo de hidrólise e/ou na digestão protéica orgânica do HC, resultem num estímulo para formação óssea e/ou numa maior absorção de aminoácidos e peptídeos no trato digestivo. A prova definitiva acerca da eficácia de qualquer tratamento para osteopenia ou osteoporose em humanos, é medida pela sua capacidade de reduzir o risco de fratura nos sujeitos. Os resultados positivos encontrados nos testes de fragilidade óssea em ratas, ainda não garantem os mesmos efeitos em humanos.

Dados sobre o uso de HC no tratamento de osteoporose são ainda escassos e, portanto, novas pesquisas em humanos e animais são necessárias para se conhecer o potencial do HC, como ingrediente, ou suplemento alimentar, no tratamento de osteoporose e osteopenia.

Estudos mostram efeitos positivos do HC em pacientes com doenças ósseo-articulares e segurança do uso de HC por períodos de até 6 meses, em concentrações de 10 g/dia, sendo que não se apresentaram efeitos adversos importantes (MOSKOWITZ, 2000; ADAM, 1991; BEUKER,1996).

Este estudo propõe avaliar o potencial terapêutico do HC, como suplemento alimentar, no tratamento da osteopenia pós-menopausa e estudar o perfil dietético e nutricional de mulheres osteopênicas atendidas no Ambulatório de Menopausa do CAISM-UNICAMP (Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas).

2 - Objetivos

Objetivos gerais:

- Avaliar o potencial terapêutico do HC como suplemento alimentar em mulheres com osteopenia pós-menopausa;
- Caracterizar e avaliar a qualidade da dieta e o estado nutricional de mulheres com osteopenia pós-menopausa atendidas no ambulatório de menopausa do CAISM-UNICAMP e seu estado nutricional.

Objetivos específicos:

- Comparar os níveis séricos dos marcadores bioquímicos de formação e de reabsorção óssea, entre mulheres tratadas com suplemento alimentar de HC ou placebo, ambos sem receber reposição hormonal;
- Avaliar as mudanças nos níveis de marcadores de formação e reabsorção óssea ao longo do tempo de tratamento e a ocorrência de efeitos adversos e aderência ao tratamento com HC;
- Avaliar a correlação existente entre os marcadores de formação e reabsorção óssea e o consumo de nutrientes estudados;
- Conhecer a prevalência de dores ósseas e articulares neste grupo de mulheres osteopênicas e as mudanças na percepção de dor ao longo do tratamento;
- Conhecer o estado nutricional das mulheres a adequação de consumo de macronutrientes, ácidos graxos saturados, mono e poli-insaturados, fibra alimentar, colesterol, vitaminas e minerais da alimentação habitual e compará-las às recomendações internacionais;
- Conhecer os hábitos de consumo de alimentos desta população

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM HIDROLISADO DE COLÁGENO ALIMENTAR SOBRE O METABOLISMO ÓSSEO DE MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA: UM ESTUDO PILOTO

RESUMO

Objetivo: Avaliar o potencial terapêutico de um hidrolisado de colágeno, como suplemento alimentar, no tratamento da osteopenia de mulheres na pós-menopausa. **Método:** Realizou-se um ensaio clínico do tipo duplo cego, aleatorizado, com 73 mulheres na pós-menopausa, que apresentavam osteopenia de coluna lombar diagnosticada pelo estudo de densidade mineral óssea. As mulheres incluíram na sua alimentação hidrolisado de colágeno (10 g/dia) ou placebo por um período de 24 semanas. Foram determinados no início do ensaio: cálcio sérico, fósforo, fosfatase alcalina, creatinina plasmática e calciúria de 24h. O marcador de reabsorção óssea: telopeptídeo-carboxilo terminal plasmático do colágeno tipo I, e os marcadores de formação óssea, osteocalcina e fosfatase alcalina óssea foram determinados no início, e após 12 e 24 semanas de tratamento. O consumo de calorias e nutrientes essenciais foi estimado pelo Recordatório de 24h e Questionário de Frequência Alimentar, usando a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos, como referência. Os dados foram analisados estatisticamente no programa SAS, através de análise de variância multivariada para medidas repetidas MANOVA e foram determinadas as correlações entre as diferentes variáveis do estudo clínico (índice de correlação de Pearson), adotando-se o nível de significância estatística de 5%. **Resultados:** do total de 71 mulheres, 35 receberam

placebo e 36 hidrolisado de colágeno, apresentando em média e desvio padrão $57,3 \pm 4,8$ anos. O IMC das mulheres foi $27,4 \pm 4,5$ kg/m². Das mulheres que sofriam de dores articulares ou ósseas um 34% relataram o desaparecimento da dor durante ou até a finalização do tratamento. Quase a totalidade das mulheres considerou ao produto fornecido agradável ou muito bom. Não houve diferenças nos parâmetros bioquímicos estudados em ambos os grupos e as mudanças de peso e pressão arterial foram semelhantes e se mantiveram ao longo do tempo. Não foram encontradas correlações entre as variáveis dietéticas, ósseas e demográficas estudadas e nem nos marcadores do metabolismo ósseo. Os resultados dos marcadores, tanto de formação como de reabsorção óssea, não foram diferentes entre ambos os tratamentos. **Conclusões:** Este estudo não mostrou nenhum efeito do hidrolisado de colágeno sobre o metabolismo ósseo medido através de marcadores bioquímicos. Houve melhora significativa na sintomatologia de dores osteo-articulares nas mulheres tratadas com hidrolisado de colágeno.

Palavras-chave: dieta, osteoporose, colágeno, pós-menopausa, marcadores bioquímicos ósseos

INTRODUÇÃO

A osteopenia e a osteoporose são alterações do sistema ósseo que afetam uma parcela significativa da população de idade avançada. A osteoporose é definida como uma desordem esquelética caracterizada por força óssea comprometida predispondo a um aumento do risco de fratura. Força óssea primariamente reflete integração entre densidade óssea e qualidade óssea. (NIH Consensus Conference, 2001). Ambas se caracterizam pela propensão à perda de minerais e de matriz protéica do tecido ósseo, causando um impacto dramático na qualidade e na expectativa de vida útil do indivíduo dentro de sua comunidade devido ao aumento da susceptibilidade à fraturas para esses indivíduos (PINTO NETO et al., 2002).

A perda de massa óssea na mulher, antes da menopausa, provavelmente é semelhante à observada nos homens. Após a menopausa, entretanto, há uma elevação abrupta da taxa de perda da massa óssea, atingindo valores médios de 2% ao ano, durante os próximos 5-10 anos. Isso ocorre basicamente em função do aumento da remodelação óssea, devido à deficiência estrogênica, superposta à perda óssea associada à idade. Assim sendo, a deficiência estrogênica amplifica o processo de perda óssea, explicando, a maior incidência de fraturas nas mulheres idosas do que nos homens da mesma idade (WHO, 1994).

A remodelação óssea é o resultado de um processo contínuo que compreende deposição e reabsorção de material na estrutura óssea, em taxas relativamente baixas. O processo ocorre normalmente de forma localizada, em focos chamados de espaços de remodelação, com ciclos estimados de 8 a 12 semanas em humanos. É por essa razão que o fornecimento adequado de nutrientes pode ter um papel importante no processo de formação e reabsorção de massa óssea (SZEJNFELD, 2000).

Na atualidade, o metabolismo ósseo nos indivíduos pode ser estudado mediante o monitoramento de diferentes marcadores bioquímicos ou marcadores ósseos para os quais, alguns estudos têm destacado alta especificidade e sensibilidade (LEARY, 2001; DEMERS, 2001). Mudanças nos níveis de marcadores ósseos apresentam uma forte correlação com as mudanças da densidade mineral óssea (DMO). Estudos mostram que

uma diminuição dos marcadores de reabsorção óssea está associada com um aumento da DMO após tratamento com drogas anti-reabsortivas. Os resultados desses estudos sugerem que os marcadores ósseos, especialmente os mais sensíveis e precisos, podem ser usados para monitorar a eficácia dos tratamentos para osteoporose, especialmente nos primeiros seis meses de tratamento, tempo em que as mudanças da DMO são ainda muito pequenas para serem detectadas pela densitometria óssea (DELMAS, 2001).

A nutrição pode ser um fator importante porque os componentes dietéticos contêm fatores relacionados ao metabolismo ósseo que podem afetar ambos, a formação e a reabsorção, sendo relativamente inócuos e econômicos. Em um futuro próximo, a fortificação com nutrientes pode vir a melhorar a saúde óssea. O colágeno é um dos maiores constituintes do tecido conectivo e ósseo. A gelatina é a forma desnaturada do colágeno produzida industrialmente a partir de ossos e pele de animais principalmente. Os produtos de gelatina possuem uma longa história como ingredientes alimentícios. Em países ocidentais, se descrevia a melhora da condição de joelhos, com alívio da dor, como efeito da ingestão de gelatina (MOSKOWITZ, 2000). Historicamente, para a ciência da nutrição, a proteína de colágeno e a gelatina foram associadas, principalmente, a sua baixa qualidade nutricional, devido ao seu perfil de aminoácidos característico deficiente em aminoácidos essenciais, o que provavelmente interferiu na sua expansão tanto no uso como nas pesquisas sobre os seus benefícios.

Existem estudos mostrando uma alta biodisponibilidade do HC em relação à gelatina e colágeno intacto, e efeitos estimulantes da regeneração das fibras de colágeno do rato e do homem, além de relatos sobre os efeitos positivos do HC em doenças como a osteoartrose e osteoporose (ADAM, 1991; BEUKER, 1996; OESSER et al, 1999; MOSKOWITZ, 2000; WU et al, 2004), o que fez com que o HC venha a ser proposto por alguns pesquisadores como um possível agente terapêutico no manejo e prevenção de doenças ósseo-articulares. Ensaio clínicos anteriores, demonstraram a segurança do uso de HC por períodos de 6 meses, em concentrações de 10 g/dia (MOSKOWITZ, 2000; ADAM, 1991).

Adam e colaboradores (1996) avaliaram num estudo clínico o efeito do HC no metabolismo ósseo de pessoas com osteoporose. Para isso conduziram um ensaio tipo duplo cego em 94 mulheres na pós-menopausa (com menos de 80% da DMO), 47 foram tratadas durante 6 meses, com calcitonina (100 unidades/3 vezes por semana) mais uma dieta suplementada com HC (10 g/dia) e as outras 47 receberam o tratamento com calcitonina mais placebo de lactose. No final do tratamento, os níveis das piridinolinas urinárias diminuíram significativamente ($p \leq 0,05$). As pacientes que foram tratadas com calcitonina mais HC na dieta, mostraram decréscimos significativamente maiores nos níveis dos marcadores de reabsorção do que as tratadas com calcitonina mais placebo. Houve, nas mulheres que receberam HC, uma maior inibição da reabsorção óssea, que melhorou a resposta ao tratamento com calcitonina.

Esses dados sobre o uso de HC parecem encorajadores, entretanto são ainda escassos e, portanto, novas pesquisas em humanos e animais são justificáveis para se conhecer o potencial do HC, como ingrediente, ou suplemento alimentar, no tratamento de osteoporose e osteopenia.

O objetivo deste estudo foi avaliar o potencial terapêutico do HC, como suplemento alimentar, no tratamento da osteopenia em mulheres na pós-menopausa.

CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

Tratou-se de um ensaio clínico duplo-cego aleatorizado realizado com mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de osteopenia no período de julho de 2005 até dezembro de 2007.

Devido à ausência de trabalhos na literatura utilizando HC isolado para prevenção e/ou tratamento da osteopenia e osteoporose, desenhou-se este estudo piloto de caráter exploratório. O tamanho da amostra foi estabelecido segundo o Teorema Central do Limite, pelo qual amostras com tamanho a partir de 30 já podem ser consideradas como uma boa aproximação da normal (BUSSAB, 1981). Foram pré-selecionadas mulheres atendidas no Ambulatório de Menopausa do CAISM-UNICAMP (Centro de Atenção Integral à Saúde da

Mulher, da Universidade Estadual de Campinas) no período de julho de 2005 a dezembro de 2006. Também foram avaliadas 1.136 fichas e laudos de exame de DMO de mulheres com osteopenia dos anos 2002 até 2006, disponíveis no arquivo do Serviço de Medicina Nuclear da Unicamp. Foram pré-selecionadas mulheres com idade entre 40 a 65 anos, que estavam em amenorréia há no mínimo 12 meses e que apresentavam valores de hormônio folículo estimulante (FSH) acima de 30 mUI/ml e diagnóstico de osteopenia em coluna lombar, avaliada através da DMO por absorciometria dupla de raios X (DEXA) ao integrar ao estudo, entre $-1,0$ e $-2,5$ desvios-padrão da média de densidade óssea de mulheres jovens, analisando-se o segmento compreendido entre a primeira e quarta vértebras lombares (L1-L4) segundo critérios da Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD, 2005). Quando o estudo da DMO disponível, havia sido realizado a mais de 12 meses, o exame era repetido de forma a atualizar os laudos e confirmar o diagnóstico no momento do ingresso ao estudo. Como critérios de exclusão considerou-se: o diagnóstico de osteoporose em algum local informado nos laudos de DMO; mulheres sob algum tipo de tratamento para osteopenia ou fazendo uso de qualquer outra droga ou hormônio que altere o metabolismo ósseo; mulheres com níveis de creatinina sérica alterada; osteopenia secundária ou doenças sistêmicas que afetam a massa óssea; hábito de fumar acima de 10 cigarros ou de consumir acima de três doses de álcool por dia.

As mulheres eram contatadas pessoalmente ou por telefone e convidadas a uma entrevista pessoal no Ambulatório de Menopausa. Após o preenchimento da lista de verificação (anexo 1), as mulheres pré-selecionadas foram convidadas a participarem e aceitando assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 2).

Ao ingresso, as mulheres foram alocadas num dos grupos de tratamento, grupo com HC ou placebo, de acordo com uma lista randômica aleatorizada gerada por computador e elaborada pelo Serviço de Estatística do CAISM. Os produtos, hidrolisado de colágeno (HC) e placebo, foram distribuídos em envelopes individuais e não identificáveis, recebendo instruções para preparo e consumo de igual maneira, misturados aos alimentos da dieta habitual, na quantidade de um envelope diário, contendo 10 g/dia de HC ou placebo. O agente a ser pesquisado, o HC, também denominado: “Hidrolisado de Gelatina”

foi desenvolvido e patenteado na Alemanha e é produzido industrialmente no Brasil pela Gelita do Brasil. O produto foi obtido da hidrólise enzimática de gelatina, de origem bovina, que possui características físicas e químicas particulares, é constituído de partículas menores à gelatina, que pelo próprio processo de obtenção é desprovido da propriedade de geleificação, podendo ser consumido misturado a diversos alimentos que constituem normalmente a alimentação (características do produto em anexo 3). Entende-se que neste estudo, o consumo de proteínas e carboidratos foi suplementado nas mulheres, sendo que as que recebiam placebo ingeriram aproximadamente 10 g de carboidratos e as do grupo HC 10 g de proteínas de colágeno.

Ao ingressar no estudo e com 12 e 24 semanas de tratamento, foi utilizada uma ficha clínica (anexo 4) especialmente preparada para entrevistar as participantes e coletar dados sobre as variáveis de estudo. Para avaliar o metabolismo ósseo, foram analisados no início, com 12 e 24 semanas, os níveis séricos de telopeptídeo carboxilo terminal do colágeno tipo I (CTX), marcador bioquímico de reabsorção óssea; a fosfatase alcalina óssea (FALOS), e a osteocalcina (OSCAL), ambos marcadores bioquímicos de formação óssea.

O aparecimento de qualquer efeito adverso foi monitorado, sendo avaliada a possível relação com o tratamento e necessidade de descontinuação no estudo.

A aderência ao tratamento foi avaliada: pelo consumo diário dos produtos na dose prescrita; avaliação do sabor e a dificuldade de uso, expressadas pelas mulheres nas entrevistas mediante a aplicação das fichas de coleta de dados (anexo 4).

Na primeira visita, as mulheres foram submetidas a consulta médica quando foi feita a história clínica, exame clínico, exame ginecológico e feita a coleta de sangue das mulheres para determinação de:

FALOS: determinado no soro; método: ensaio imunoenzimático em microplaca empregando anticorpo monoclonal específico para a fosfatase alcalina óssea, que captura a enzima presente no soro. A atividade enzimática da fosfatase capturada é revelada com substrato específico (pNPP) e a leitura da reação é feita no espectrofotômetro a 405 nm (Kit METRA BAP EIA - Quidel). Valor normal: 14,2 a 42,7 U/L;

CTX: determinado no soro; método: determinação de interligadores C-terminais de colágeno tipo I por ensaio eletroquimioluminométrico. Reação antígeno-anticorpo que utiliza 2 anticorpos monoclonais contra CTX, sendo um marcado com biotina e o outro com rutênio. Após adição de partículas magnéticas revestidas com streptavidina, o complexo de sanduiche formado é fixado à superfície do eletrodo na câmara de leitura onde uma corrente elétrica induz uma emissão quimioluminescente que é medida pela célula fotomultiplicadora. (Kit B-CrossLaps/serum - Roche), valor normal de 0,071até 1,008 ng/mL;

OSCAL: determinado no soro; método: ensaio eletroquimioluminométrico. Reação: igual ao do CTX porem os anticorpos são contra osteocalcina (Kit N-MID Osteocalcin - Roche), valor normal 11,00 - 48,00 ng/mL,;

FSH: determinado no soro; método: ensaio imunofluorimétrico, desenvolvido no Fleury - Centro de Medicina Diagnóstica, a partir de anticorpos monoclonais específicos, em UI/ml;

Fosfatase alcalina (Fal): determinada no soro; método: colorimétrico (kit Roche), valor normal: 50 a 250 U/l, em U/l;

Ca sérico: determinada no soro, método: colorimétrico. Reação do cálcio com a o-cresolftaleína em solução alcalina (Kit da Roche), valor normal de 8,4 a 10,2 mg/dl, em mg/dl;

Calciúria de 24 horas (Ca 24h): determinado na urina de 24 horas; método: por método colorimétrico. Mesma metodologia do que Ca sérico, valor normal de 55 - 220 mg/dia, em mg/dia;

Creatinina: determinado no soro; método: colorimétrico, reação de Jaffé (picrato alcalino), medida cineticamente (Kit da Synermed), valor normal de 0,6 a 1,0 mg/dl, em mg/dl;

Fósforo (P): determinado no soro; método: colorimétrico. Reação do fosfato com molibdato de amônio e a formação de fosfomolibdato de amônio sem redução, com branco de amostra (Kit Roche). , valor normal de 2,3 a 4,3 mg/dl, em mg/dl.

Estes exames foram realizados apenas no início do tratamento, exceto os marcadores do metabolismo ósseo (FALOS, OSCAL e CTX) que foram repetidos com 12 e 24 semanas.

Posteriormente, foram realizadas medidas de peso, altura e pressão arterial. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado e categorizado de acordo com os critérios da OMS (WHO, 2003). As mulheres também foram entrevistadas pela nutricionista pesquisadora que aplicou inquéritos alimentares do tipo recordatório de 24 horas e frequência de consumo de alimentos (R24h e QFA) (anexo 5)

As mulheres compareceram cada 6 semanas a entrevistas com a nutricionista pesquisadora, que aplicou os mesmos inquéritos alimentares às 12 e 24 semanas e fez a entrega de produtos, a avaliação da aderência ao tratamento, do aparecimento de qualquer evento adverso e do uso correto dos produtos em todas as visitas realizadas. Nas visitas de 12 e 24 semanas colheram-se novamente sangue para determinação dos marcadores ósseos OSCAL, FALOS e CTX. O consumo de drogas, e suplementos vitamínicos, minerais, isoflavonas e outros suplementos alimentares foram questionados e registrados.

A ficha clínica, junto aos inquéritos de alimentos, permitiu coletar dados sobre outras variáveis que foram utilizadas, seja para a descrição da população estudada, assim como para serem analisadas e correlacionadas aos marcadores do metabolismo ósseo. As variáveis foram: idade, cor, grau de osteopenia, tempo de amenorréia, tabagismo: quantidade de cigarros/dia (unidades de cigarros/dia), alcoolismo, ingestão de álcool em doses semanais, ingestão de cálcio (Ca), magnésio (Mg): ferro (Fe), zinco (Zn), vitamina C (VITC), manganês (Mn), fósforo (P), cobre (Cu), carboidratos, gorduras, proteínas e fibras alimentares, ácidos graxos saturados, mono- e poli-insaturados, ácidos graxos linolénico e linoléico, tiamina, rivo flavina e niacina. As mulheres também foram questionadas a respeito da melhora dos sintomas de dor durante o tratamento e dificuldade de uso dos suplementos.

As mulheres foram descontinuadas do estudo quando não compareceram dentro de um prazo de 15 dias após a consulta previamente agendada, expressaram vontade de

interromper o tratamento ou deixaram de participar do estudo ou interromperam o consumo dos produtos durante mais de 5 dias/mês.

Após a visita de 24 semanas foi encerrada a participação das mulheres no estudo, e estas foram orientadas a continuar seu seguimento normalmente no Ambulatório de Menopausa do CAISM/ UNICAMP.

As determinações bioquímicas foram todas realizadas no laboratório Fleury (São Paulo), Centro de Medicina Diagnóstica, segundo metodologias adotadas, pelo próprio laboratório. O sangue foi coletado nas mulheres no próprio centro de estudo, pela manhã sob um jejum mínimo de 12 horas. As amostras de sangue foram colocadas em frascos e depois da identificação o sangue foi armazenado em frio e encaminhado para o Laboratório Fleury num prazo máximo de 3 horas. Uma vez no laboratório o sangue era centrifugado e o plasma colocado em 3 tubos plásticos identificados e armazenado a frio (-20°C) até sua análise no dia seguinte.

Os instrumentos usados neste estudo foram testados pela pesquisadora em outras mulheres do Ambulatório de Menopausa com o objetivo de detectar falhas ou lacunas nos instrumentos de coleta de dados e questionários. As medições de pressão arterial e coleta de sangue foram feitas por enfermeira profissional do CAISM e as medidas de peso e altura efetuadas pela própria pesquisadora e receberam também atendimento rotineiro do ambulatório de menopausa.

As mulheres selecionadas foram convidadas a participar do estudo, informando-as dos procedimentos, prazos e objetivos da pesquisa, aceitando participar voluntariamente. Foram também esclarecidas sobre o direito de não participar do estudo e de abandoná-lo a qualquer momento. As mulheres receberam o tratamento gratuitamente e, a cada consulta agendada, uma ajuda de custo para transporte e alimentação. O protocolo do estudo passou pela aprovação da Comissão de pesquisa do CAISM e posteriormente pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (anexo 8). Foram cumpridos os princípios contidos na resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde. As mulheres foram instruídas para contatarem o Ambulatório de Menopausa a qualquer

momento se apresentassem qualquer desconforto e seriam imediatamente submetidas a avaliação médica. As dúvidas surgidas durante o decorrer do estudo foram respondidas pelos pesquisadores responsáveis e o telefone da pesquisadora foi fornecido também para tal efeito.

Análise estatística

Os dados contados nas fichas clínicas e coletados nas entrevistas foram revisados e introduzidos num banco de dados computacional usando EXCEL. Para comparação de frequências entre os grupos utilizou-se o teste exato de Fisher e o teste de Qui-quadrado. O teste de Mann-Whitney foi usado para comparar as dietas e a ingesta de nutrientes entre as mulheres dos dois grupos de tratamento além das variáveis ósseas.

Os resultados dos indicadores bioquímicos (CTX, OSCAL e FALOS) apresentadas na forma de médias e desvios-padrão para o grupo tratamento e placebo foram comparados usando análise de variância para medidas repetidas, MANOVA (programa SAS) considerado 5% como nível de significância estatística nos três tempos (0, 12 e 24 semanas) (ALTMAN, 1991).

Foram feitas correlações (utilizando o índice de correlação de Pearson) entre os valores de CTX, OSCAL e FALOS dos sujeitos de cada grupo e idade, DMO em colo de fêmur e vértebras L1-L4 e consumo dos nutrientes estudados. Aplicou-se o teste de Friedman e de Wilks, para avaliar o efeito do tempo e dos tratamentos, nas mudanças dos valores dos marcadores ósseos, entre os tempos 0 e 12 semanas, 12 e 24 semanas e 0 e 24 semanas. As diferenças entre os grupos sobre a aceitabilidade dos produtos dos tratamentos e apreciações sobre a dor, como variáveis qualitativas foram analisadas através de percentuais e aplicado o teste exato de Fisher.

RESULTADOS

Do total de 82 mulheres recrutadas, 71 delas finalizaram o estudo, 36 no grupo tratamento com HC e 35 alocadas no grupo placebo que recebia maltodextrina. Houve

descontinuação do tratamento por parte de algumas mulheres, devido a dificuldade para comparecer aos retornos e em alguns casos perda de interesse pelo tratamento.

As características da população estudada são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1- Características demográficas, antropométricas, ósseas e dietéticas das mulheres na pós-menopausa segundo tratamento com HC (n=36) e placebo (n=35).

Variável	Grupo HC	Placebo	p
Idade (média e DP em anos)	57,9 ± 4,8	56,8 ± 4,8	0,307
Tempo de menopausa (média e DP em anos)	11,2 ± 4,2	9,6 ± 6,4	0,217
Fumante (1 a 10 u/dia, %)	6,2	19,4	0,166
Raça			0,867
Branca (%)	77,8	79,4	
Não-branca (%)	20,6	22,2	
Alcoolismo ¹ (%)	93,8	97,1	0,602
IMC	26,7 ± 2,9	27,6 ± 3,9	
Peso normal (18,5-24,9, %)	35	32	
Sobrepeso (25-29,9, %)	43	38	
Obesidade tipo I (30-34,9, %)	19	25	
Obesidade tipo II (IMC de 35-39,9, %)	2	5	
Variáveis ósseas			
DMO (L1-L4) g/cm ² (média e DP)	-1,94	-1,85 ± 0,43	0,986
DMO (colo) g/cm ² (média e DP)	- 0,9	- 0,96 ± 0,8	0,384

¹Consumo de 1 até 3 doses/dia

²Uma ou mais porções por semana

Os testes estatísticos mostraram a semelhança dentre os grupos, tanto para as variáveis de idade, nutricionais ósseas e dietéticas. A faixa etária encontrada foi de 47 a 65 anos, predominando a raça branca e as mulheres com sobrepeso ou obesidade.

Dentre as mulheres entrevistadas, 76% relataram apresentar alguma dor ósseo-articular ao longo do tratamento com HC, sendo que 27% destas, em relação a intensidade ou frequência da dor, não perceberam melhoria ou até aumento das dores e 73% relataram melhora e até o desaparecimento completo da dor. Na tabela 2 apresentamos esses

resultados avaliados em relação ao tipo de tratamento que foi utilizado. As diferenças dentre os grupos observadas foram estatisticamente significativas $p < 0,0001$, mostrando um efeito analgésico maior para o HC.

Tabela 2 - Intensidade da dor segundo relato das mulheres na pós-menopausa ao longo do tratamento com placebo (n=35) e HC (n=36).

Intensidade da dor	HC %	Placebo %
Não melhorou	19	52,3
Melhorou	38,4	38,0
Aumentou	7,6	9,6
Sumiu	34,6	0

¹Teste exato de Fisher - valor-p < 0,0001

² Tratamentos HC (hidrolisado de colágeno), placebo (maltodextrina), 10 g/dia

Com relação a adesão ao tratamento, todas as mulheres consideraram fácil o tratamento proposto tanto as que receberam placebo como HC, quando as opções eram também, moderadamente difícil e difícil de seguir. A adesão ao tratamento medida pelo número de dias em que não aderiram ao tratamento, deixando de consumir o suplemento, as pacientes que receberam placebo suspenderam o consumo, em médias e desvios padrão, foi de $3,0 \pm 2,7$ dias enquanto as que receberam HC suspenderam por $3,6 \pm 3$ dias, não mostrando uma adesão diferenciada em relação ao tratamento administrado.

Com relação a avaliação sensorial dos produtos e aceitabilidade do sabor feita nas mulheres, os pareceres foram satisfatórios e se resumem na tabela 3.

Tabela 3. Avaliação do sabor do suplemento fornecido, segundo relato das mulheres na pós-menopausa após 24 semanas de tratamento com placebo (n=35) e HC (n=36).

Avaliação do sabor	HC %	Placebo %
Gostoso	29,7	38,7
Agradável	46,8	51,6
Pouco agradável	21,2	9,6
Desagradável	2,1	-

¹Teste Exato de Fisher, *p* 0,2176

² Tratamentos HC (hidrolisado de colágeno), placebo (maltodextrina), 10 g/dia

As principais formas de consumo escolhidas e preferidas pelas pacientes de ambos os tratamentos, segundo seus relatos ao longo do tratamento, foram as misturas com: sucos naturais, banana e leite integral.

Apenas duas pacientes relataram qualquer evento adverso. Uma delas pertencente ao grupo placebo, manifestou sentir náuseas e vômitos em dias alternados, enquanto a outra, que recebia HC, relatou náuseas por 3 dias consecutivos. Esses eventos adversos apresentados classificaram-se como possivelmente atribuíveis ao suplemento fornecido, mas não foi necessário interromper o tratamento, que posteriormente foi aceito sem desconforto algum.

A média de ingestão de nutrientes para ambos os grupos, é mostrada na tabela 4. Não houve diferenças no consumo de nutrientes, estimados através de inquéritos alimentares, para as mulheres de ambos os grupos.

Tabela 4 - Ingestão média de energia e nutrientes pelas mulheres na pós-menopausa grupo HC (n=36) e placebo(n=35)¹.

Nutrientes	HC²	Placebo²
Energia (kcal/dia)	2060 ± 359	1994 ± 316
Proteínas totais (g)	71,9 ± 24	67 ± 18,8
Colesterol (mg)	226 ± 109	219 ± 85
Carboidratos totais (g)	241 ± 52	236 ± 41
Fibra alimentar (g)	24,4 ± 10,7	21,8 ± 7,1
Cálcio (mg)	685 ± 409	621 ± 297
Ferro (mg)	6,6 ± 2	6,1 ± 1,6
Magnésio (mg)	314 ± 70	300 ± 52
Zinco (mg)	7,8 ± 3,6	6,9 ± 2,5
Vitamina C (mg)	138 ± 165	108 ± 115
Manganês (mg)	2,7 ± 2,3	2,0 ± 0,8
Fósforo (mg)	848 ± 259	785 ± 205
Cobre (µg)	0,99 ± 0,22	0,92 ± 0,23
Riboflavina (mg)	1,5 ± 1,6	1,0 ± 0,3
Piridoxina (mg)	1,0 ± 1,7	0,66 ± 0,27
Niacina (mg)	12,5 ± 4,6	12,01 ± 5,22

¹Dados recolhidos dos 3 R24hs e QFA aplicados nas visitas de 0, 12 y 24 semanas

² Tratamentos HC (hidrolisado de colágeno), placebo (maltodextrina), 10 g/dia

O IMC das mulheres foi em média $27,6 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$ ao início para o grupo placebo e de $26,7 \pm 2,9 \text{ kg/m}^2$ para o grupo com HC. A pressão arterial sistólica / diastólica das mulheres foi em média $120 \pm 14,9 \text{ mmHg} / 76 \pm 10,5 \text{ mmHg}$ ao início, $122 \pm 14,8 \text{ mmHg} / 76,5 \pm 10,1 \text{ mmHg}$ as 12 semanas e $122 \pm 12,6 \text{ mmHg} / 77,3 \pm 9 \text{ mmHg}$ as 24 semanas. As mudanças de peso e pressão arterial mantiveram-se ao longo do tempo e foram semelhantes em ambos os grupos.

O peso ao início foi de $66,7 \pm 12 \text{ kg}$ para o grupo placebo e $64,4 \pm 11 \text{ kg}$ para o grupo que recebeu HC e ao finalizar o tratamento, após 24 semanas, o peso variou para $67 \pm 11,8 \text{ kg}$ e $64,3 \pm 11,4 \text{ kg}$ para as mulheres que receberam placebo e HC, respectivamente.

Não foram encontradas correlações entre as variáveis dietéticas, ósseas e demográficas estudadas e os marcadores do metabolismo ósseo (FALOS, OSCAL e CTX)

(anexo 7). Os níveis de FALOS não mostraram mudanças significativas ao longo do tempo, entretanto, os níveis de CTX e OSCAL mostraram aumento estatisticamente significativo durante as 24 semanas de tratamento ($p < 0,0001$ e $p = 0,0019$ respectivamente) em ambos os grupos. A comparação dos níveis de marcadores bioquímicos de formação e de reabsorção óssea entre os grupos de tratamento e placebo não mostraram diferenças significativas conforme mostrado na tabela 5.

Tabela 5 - Médias e desvios-padrão dos marcadores do metabolismo ósseo nas mulheres na pós-menopausa para os grupos placebo (n=35) e HC (n=36) nos 3 tempos analisados: no início (basal), 12 e 24 semanas (s).

	Basal ²	HC ¹		Basal ³	Placebo ¹		p1	p2
		12 s ²	24 s ²		12 s ³	24 s ³		
FALOS	30,2±9,0	29,1±8,9	26,2±7,2	32,4±13,2	31,7±9,4	32,0±10,6	< 0,107	0,077
CTX	0,40±0,1	0,46±0,2	0,48±0,1	0,47±0,2	0,50±0,2	0,57±0,2	< 0,0001	0,122
OSCAL	24,8±5,7	29,0±8,4	29,0±8,5	28,1±11,0	31,0±10,5	31,8±10,5	0,001	0,253

¹O efeito do tempo e dos tratamentos foi estudado usando ANOVA para medidas repetidas $p < 0,05$. O valor de p1 compara as diferenças através do tempo e p2 as diferenças de comportamento entre os grupos de tratamento ao longo do tempo (teste de Friedman), efeito do placebo e HC sobre os marcadores do metabolismo estudados (FALOS; OSCAL e CTX)

² Tratamentos HC (hidrolisado de colágeno), 10 g/dia

³ Tratamentos placebo (maltodextrina), 10 g/dia

DISCUSSÃO

Este estudo piloto foi desenhado para avaliar o potencial terapêutico do hidrolisado de colágeno sobre o metabolismo ósseo de mulheres na pós-menopausa com osteopenia. Os resultados mostraram que não houve diferenças nos níveis dos marcadores bioquímicos ósseos de formação e de reabsorção óssea entre os grupos de tratamento e placebo. Esses dados indicam que o HC não apresenta efeito sobre o metabolismo ósseo de mulheres na

pós-menopausa com osteopenia, entretanto houve uma melhora significativa na sintomatologia de dores osteo-articulares nas mulheres tratadas.

Com relação a adesão ao tratamento, houve uma avaliação sensorial positiva acerca do suplemento em geral. Encontramos também, uma alta aderência, junto à baixa ou quase nula ocorrência de eventos adversos, assim como a facilidade de seguimento do tratamento, segundo os relatos das mulheres.

No presente estudo, a suplementação da alimentação com 10 g diários de HC, resultou num alívio dos sintomas de dor articular e/ou óssea. As mulheres que manifestaram sofrerem de dores, 34% relatou que as dores sumiram, entre a semana 12 e 24 de tratamento, enquanto nenhuma do grupo placebo relatou beneficiar-se nessa magnitude. Vale a pena colocar, que algumas pesquisas, apontam esses mesmos benefícios em pacientes com osteoartrose, utilizando a mesma suplementação. Pesquisas clínicas indicam que o HC contribui para atenuar a sintomatologia de pacientes com osteoartrose, reduzindo a dor e conseqüentemente o uso de analgésicos (BEUKER et al, 1996; ADAM et al, 1991). O efeito analgésico relatado pelas mulheres neste estudo não pode ser avaliado com maior profundidade, por não constituir o assunto o alvo principal deste estudo.

Este estudo propôs usar, pela primeira vez num ensaio clínico, um hidrolisado de colágeno na alimentação de mulheres com osteopenia pós-menopausa e avaliou o seu efeito no metabolismo ósseo através de marcadores bioquímicos. Os parâmetros bioquímicos séricos utilizados neste trabalho, vem sendo propostos para medir a formação e reabsorção óssea e em associação avaliando uma modificação na taxa remodelagem óssea. Hoje, esses marcadores, são considerados dentre os mais sensíveis e específicos marcadores do metabolismo ósseo disponíveis. Os resultados encontrados para FALOS, OSCAL e CTX nas mulheres, depois da suplementação alimentar com 10 g de HC durante 24 semanas, não conseguiram provar algum efeito positivo da ingestão do hidrolisado na alimentação de mulheres na pós-menopausa com osteopenia. Em condições diferentes e, com um número maior de voluntárias, seria provável obter dados mais confiáveis que permitam afirmar se

há um efeito positivo detectado pelo marcador FALOS. Não foram encontradas correlações entre o resto das variáveis estudadas e os marcadores bioquímicos ósseos.

Os ensaios clínicos e epidemiológicos mostram dados contraditórios em relação aos efeitos dos níveis de ingestão protéica sobre o osso. Reconhece-se, que a proteína aumenta a excreção renal de Ca (KERSTETTER & ALLEN, 1994), mas existem evidências de que a dieta baixa em proteínas pode reduzir a absorção de Ca, prejudicando ao osso e contribuindo significativamente à redução de DMO (FESKANICH et al, 1996; KERSTETTER et al, 2003; HANNAN et al, 2000). Estudos também mostram o efeito positivo do incremento de proteínas na dieta sobre o osso reduzindo a reabsorção (DAWSON-HUGHES, 2002). Llich et al (2003) estudou em mulheres na pós-menopausa normais ou osteopênicas, a correlação entre variáveis dietéticas e a DMO. Foram encontradas correlações fortes com energia, proteínas e cálcio, especialmente em idosos que consomem quantidades adequadas de Ca.

A suplementação dietética com uma fonte de proteína de colágeno na quantia de 10 g/dia, como foi administrada neste estudo, não mostrou resultados positivos como os obtidos no estudo em ratas (JACKIX et al, 2007) e nem como os reportados por Hampson et al (2003). Neste último estudo se administrou durante 12 meses a mulheres osteoporóticas acima de 70 anos um suplemento alimentar contendo 12 g de proteínas e gorduras e 36% de carboidratos. As mulheres mostraram uma redução nos valores de CTX, ou seja uma redução na reabsorção óssea, de magnitude similar à observada com tratamentos com agentes anti-reabsortivos como os estrógenos (NIH, 2000), raloxifeno (LIBERMAN, et al., 1995) ou alendronato (MCCLUNG, 2001), associadas a redução do risco de fraturas. Colocamos aqui, que as características demográficas e nutricionais dessa população diferiram muito do grupo do presente estudo, principalmente ao que refere ao estado nutricional e faixa etária. Enquanto o problema nutricional que acometia aos sujeitos do nosso estudo, era o sobrepeso e a obesidade presente em um 66% das mulheres, os sujeitos do estudo anteriormente citado possuíam todos IMC menores ou iguais que 21. A redução da taxa de reabsorção óssea poderia ter vindo a corrigir, ao menos em parte, o desbalanço da remodelação óssea observável nos estados de nutricionais deficitários. Por

outro lado, sabe-se que a osteoporose pode ser considerada até como uma manifestação patológica própria da velhice, quando pensamos nos dados epidemiológicos que mostram que, a maior parte dos indivíduos de ambos os sexos desenvolveram algum tipo de osteopenia ou osteoporose após os 70 anos. Portanto, também não se descarta o efeito destes peptídeos ou proteína na DMO, quando usados para suplementar a alimentação de pessoas idosas com ingestas de nutrientes deficitárias e estados absorptivos reduzidos, próprios do envelhecimento.

Como sabemos, a osteoporose continua sendo uma patologia complexa e multifatorial onde 70% da massa óssea parece ser determinada geneticamente (POCOCK et al, 1987), sendo o restante determinado por outros fatores, entre eles o nutricional que pode ser um fator potencialmente modificável para o desenvolvimento adequado, manutenção da DMO e prevenção e tratamento da osteoporose. A proteína é um nutriente crucial para o osso que a incorpora na matriz orgânica na forma de colágeno, e onde a mineralização ocorre. O teor de proteínas ingerido pelas mulheres foi de aproximadamente 1,0 g/kg de peso, o que está dentro da recomendação de ingesta adequada (RAPURI et al, 2003). Porém as ingestas para muitos outros nutrientes importantes para o osso (Ca, Mg, Mn, Fe, Zn, vitamina C), estavam abaixo da ingestão adequada ou da recomendação em maior ou menor grau, num grande percentual das mulheres (dados completos no capítulo 2). No caso específico do Ca, 94% das mulheres consumiram em média 654 ± 358 mg/dia, quantidades inferiores a recomendação de mais de 1000 mg/dia.

Shapses et al (1995) demonstraram que na prática, a relação Ca/proteína, mais do que a quantidade absoluta de proteína, é a determinante da retenção de Ca e da reabsorção óssea em mulheres jovens. Considerando as recomendações de ingestas de Ca e proteínas, e o peso das mulheres no presente estudo, a relação Ca/proteína da dieta (mg/g) deveria ter sido em média de 17, quando a relação apresentada aqui foi em média de 9, como consequência da baixa ou marginal ingesta de cálcio e não da elevada ingesta protéica, a que foi adequada ou insuficiente comparada à recomendação, para todas as mulheres. Resultados similares aos achados de Ponce, et al (2006) para uma população de mulheres na pós-menopausa.

Sabe-se que muitos nutrientes podem ser co-dependentes no que refere a sua ação sobre o metabolismo. Devido a complexidade das interações e a influencia dominante dos fatores biológicos, o efeito de um componente da dieta em específico pode também ser difícil de distinguir, particularmente em estudos de coorte ou observacionais. Esse problema, somado aos erros próprios dos métodos de coleta para estimativa de ingestão de nutrientes em populações, que se caracterizam pela presença de erros subjetivos do entrevistado e/ou entrevistador, limitações nas bases de dados de nutrientes em alimentos, e outros próprios dos métodos de coleta de dados utilizados, são os que normalmente contribuem a controvérsia e inconsistência encontrada nos achados epidemiológicos e clínicos acerca da contribuição de um ou grupo de nutrientes na saúde óssea. Por tudo isso, os estudos clínicos que estudam a relação dos nutrientes a saúde óssea parecem precisar de um número muito grande de participantes para se obterem resultados com forte poder estatístico, o que dificulta ainda mais as possibilidades de levar a cabo pesquisas que esclareçam a relação dos nutrientes no desenvolvimento da osteoporose. Caberia elucidar, se a baixa ingestão de cálcio e outros nutrientes essenciais na dieta, podem ter mascarado ou até impedido a ação protetora com que o HC pudesse contribuir nestas mulheres.

Este trabalho, sem muitos antecedentes na literatura ao respeito do uso do produto na osteopenia ou osteoporose veio estudar um grupo relativamente pequeno de mulheres com critérios de inclusão rigorosos, que foram adotados para este estudo considerado exploratório. Este estudo, desenhado como ensaio clínico aleatorizado e controlado é considerado o modelo de estudo com maior capacidade para avaliar efeitos de tratamentos, não demonstrou um efeito da suplementação com HC sobre o metabolismo ósseo. Uma possível limitação pode ser atribuída ao número de sujeitos e tempo de utilização do suplemento, uma vez que, é ainda tarefa difícil a de avaliar a resposta terapêutica óssea utilizando marcadores bioquímicos.

Novos estudos sobre os efeitos do HC na osteopenia e osteoporose deveriam ser realizados considerando-se a proposta de novas formas de utilização e de ensaios clínicos em populações diferentes ou maiores ou por tempo prolongado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAM, M. Therapie der osteoarthrose. Welche wirkung habe gelantineparaprate? **Therapiewoche**, v. 41, p. 2456-61, 1991.

ADAM, M.; SPACEK, P.; HULEJOVA, H.; GALIANOVA, A.; BLAHOS, J. Postmenopausal osteoporosis. Treatment with calcitonin and a diet rich in cartilage proteins. **Cas Lek Cesk**, v.135, p.74-8, 1996.

ALTMAN, D. G. **Practical Statistics for Medical Research**, 1 ed. London: 1991. 661p.

BEUKER, F.; ECK T.; ROSENFELD, J. Biochemical and clinical examinations on the effects of regular applications of gelatine on degenerative damages of the motoric system. **Int. J. Sports Med.**, v. 17, s. 1, p. 68, 1996.

CUPPLES, L. A.; WILSON, P. W. F.; KIEL, D. P. J. Risk Factors for Longitudinal Bone Loss in Elderly Men and Women: The Framingham Osteoporosis Study. **Bone Min. Res.**, v 15, n 4, 2000

DAWSON-HUGHES, B.; HARRIS, S. S. Calcium intake influences the association of protein intake with rates of bone loss in elderly men and women. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 75, p. 773-9, 2002

DELMAS, P. D. The use of biochemical markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporose. In: EASTELL, R; BAUMANN, M; HOYLE, NR; WIECZOREK, L. **Bone Markers: Biochemical and Clinical Perspectives**. Londres: Martin Dunitz Ltd, 2001, p.149-157.

DEMERS, L. M. Bone-specific alkaline phosphatase. In: EASTELL, R; BAUMANN, M; HOYLE, NR; WIECZOREK, L. Bone Markers: Biochemical and Clinical Perspectives. Londres: Martin Dunitz Ltd, 2001. p. 57-63.

FESKANICH D, WILLETT, D. W.; STAMPFER M. J.; GRAHAM A.; COLDITZ G. A. Protein Consumption and Bone Fractures in Women American **J. Epidem.**, v. 143, n. 5, p 472-479.

HAMPSON, G., MARTIN, F. C., MOFFAT, K., SASHIE VAJA S.; SANKARALINGAM S.; CHEUNG J.; BLAKE G. M.; FOGELMAN I. Effects of dietary improvement on bone metabolism in elderly underweight women with osteoporosis: a randomized controlled trial. **Osteoporosis Int.**, v 14, p.750-6, 2003.

HANNAN, M. T.; DAVID T. FELSON D. T.; DAWSON-HUGHES, B. TUCKER, K. L. Risk Factors for Longitudinal Bone Loss in Elderly Men and Women: The Framingham Osteoporosis Study. **J. Bone Min. Res.**, v. 15, n. 4, 2000.

ILICH, J. Z.; BROWNBILLA, R.; ABORINI, L. Bone and nutrition in elderly women: protein, energy, and calcium as main determinants of bone mineral density. **Europ. J. Clin. Nutr.**, v. 57, n. 4, p. 554-565, 2003.

ISCD - International Society for Clinical Densitometry. **The ISCD's official positions (updated 2005)**. Washington: ISCD, 2005.

JACKIX, E.; AMAYA-FARFAN, J. **Efeito da administração oral do Hidrolisado de Colágeno sob o metabolismo ósseo de ratas ovariectomizadas**. Campinas 2008. 72p. Dissertação de mestrado (Alimentos e Nutrição) - Faculdade de Engenharia de Alimentos.

KERSTETTER; J. E, ALLEN, L. A. Protein intake and calcium homeostasis. **Adv. Nutr. Res.**, v. 9, p.167-81, 1994.

KERSTETTER, J. E.; , K.O.; INSOGNA, K. L. Low Protein Intake: The Impact on Calcium and Bone Homeostasis in Humans. **J. Nutr.** v. 133, p. 855S-861S, 2003.

KOJI, I.; TAKANORI, H.,; YASUKI, T.; FUMIKI, M.; KENJI, S., YASUSHI, N.; AKANE, H.; YASUHIRO, K.; YUKIHIRO, N.; KOZO, O. Identification of Food-Derived Collagen Peptides in Human Blood after Oral Ingestion of Gelatin Hydrolysates. **J. Agric. Food Chem.**, v. 53 (16), p 6531 -6536, 2005.

LEARY, E. T. C-telopeptides. In: EASTELL, R; BAUMANN, M; HOYLE, NR; WIECZOREK, L. **Bone Markers: Biochemical and Clinical Perspectives**. Londres: Martin Dunitz Ltd, 2001, 39-49p.

LIBERMAN, U. A.; WEISS S. R.; BRÖLL; J.; MINNE, H. W.; QUAN, H., BELL; N. H.; RODRIGUEZ-PORTALES, J., DOWNS, R. W.; DEQUEKER, J.; FAVUS, M.; SEEMAN, E., RECKER, R. R.; CAPIZZI, T.; SANTORA, A.; LOMBARDI, A.; SHAH, R.; HIRSCH, L. J.; KARPFF, D. B. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 333, p. 1437-43, 1995.

MCCLUNG, M., GEUSENS, P., MILLER, P., ZIPPEL, H., BENSEN, W. G., ROUX, C., ADAMI, S., FOGELMAN, I., DIAMOND, T., EASTELL, R., MEUNIER, P. J., REGINSTER, J. Y. Effect of risendronate on the risk of hip fracture in elderly women. **N. Engl. J. Med.**, v. 344, p. 333-340, 2001

MOSKOWITZ, R. W. Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. **Semin. Arthritis Rheum.** v. 30, n. 2, p. 87-99, 2000.

NIH - NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH: Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. **NIH Consens Statement**, 2000 Mar 27-29; v.17(1), p. 1-45

NOMURA, Y. et al. Increase in bone mineral density through oral administration of shark gelatin to ovariectomized rats. **Nutrition.**; v. 21, p. 1120-26, 2005.

OESSER, S.; ADAM, M.; BABEL, W.; SEIFERT, J. Oral administration of ¹⁴C-labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL). **J. Nutr.**, v. 129, p. 1891-95, 1999.

PINTO NETO, A. M.; SOARES, A.; ALMIR ANTONIO URBANETZ, A. A.; ARAÚJO E SOUZA, A. C.; ANTONIO EUGÊNIO MOTA FERRARI, A. E.; BEATRIZ AMARAL, B.; MOREIRA, C.; FERNANDES, C. E.; ZERBINI, A. F. C.; BARACAT, E.; FREITAS, E. C.; MEIRELLES, E. S.; BANDEIRA, F.; GONÇALVES, H. T., LEMGRUBER, I.; MARQUES NETO, J. F. M. BORGES, J. L. C.; CASTRO, J. A. S.; FIAT, J. C.; MENDONÇA, L. M. C. ; OLIVEIRA, L.; RUSSO, L. A. T.; GREGÓRIO, L. H.; MARONE, M.; CASTRO, M. L.; HAIDAR, M. A.; SANTOS, P. R. D.; PLAPLER, P.; CARNEIRO, R. ; GUARNIERO R.; BONASSI R. M.; PEREIRA, R. M. R. LEDERMAN, R.; RADOMINSKI, S.; RAGI EIS, S.; MENDES PEREIRA, SZJENFELD, V.; S. R.; CHAHADE, W. Consenso Brasileiro de Osteoporose 2002. **Rev. Bras. Reumat.**, v. 42, n. 6, p.343-354, 2002.

POCOCK, N. A.; EISMAN, J. A.; HOPPER, J. L.; YEATES, M. G.; SAMBROOK, P. N. ; EBERL, S. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. **J. Clin. Invest.** September; v. 80, n, 3, p. 706–710, 1987.

PONCE, G. M.; FAJARDO, M. A.; ZENI, S. N.; PORTELA, M. L. Ingesta de calcio y proteínas: relación con marcadores bioquímicos óseos en mujeres pre y posmenopáusicas de Comodoro Rivadavia (Argentina). **Arch. Lat. Nut.**, v. 56, n.32, 2006.

RAPURI, P. B., GALLAGHER, J. C., HAYNATZKA, V. Protein intake: effects on bone mineral density and the rate of bone loss in elderly women. **Am. J. Clin. Nutr.**, n. 77, v. 6, p. 1517-25, 2003.

SHAPSES, S. A.; ROBINS, S. P.; SCHWARTZ E. I.; CHOWDHURY, H. Short-term changes in calcium but not protein intake alter the rate of bone resorption in healthy subjects as assessed by urinary Pyridinium cross-link excretion. **J Nutr**, v. 125, p. 2814-2821, 1995.

SZEJNFELD V.L. **In:** Osteoporose: diagnóstico e tratamento. São Paulo, Sarvier, 2000, p. 320.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION: Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Technical Report Series n. 843. Genebra, WHO, 1994.

WHO. - WORLD HEALTH ORGANIZATION Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases, Geneva, 2003. 56 p.

AVALIAÇÃO DIETÉTICA E NUTRICIONAL DE MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA COM BAIXA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA.

RESUMO

Objetivos: Avaliar a ingestão de macro e micronutrientes, a variedade dos alimentos consumidos, a qualidade dos lipídeos e o estado nutricional de mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de osteopenia, atendidas no ambulatório de menopausa do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas. **Métodos:** aplicaram-se três recordatórios de 24hs e questionários de frequência de consumo de alimentos em três tempos (ao início, com 12 e 24 semanas), em mulheres entre 45-65 anos, para determinar o consumo de alimentos, proteínas, carboidratos, lipídeos, fibra alimentar, colesterol, ácidos graxos: saturados, mono-insaturados e poli-insaturados, linoléico e linolénico, calcio, magnésio, manganês, fósforo, ferro, cobre, zinco, tiamina, riboflavina, piridoxina e niacina. As relações entre ácidos graxos saturados, mono e poli-insaturados, e os ácidos graxos linoléico e linolénico foram determinadas e comparadas a recomendação. Os dados de consumo de alimentos foram traduzidos a consumo de nutrientes, utilizando-se a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) como referência e os resultados comparados às recomendações internacionais. Medidas de peso e altura foram aferidas e o Índice de Massa Corporal foi calculado. Os dados foram processados em programa Excel e

a frequência relativa, médias e desvios-padrão calculados. **Resultados:** observou-se nas 71 mulheres estudadas de $57,3 \pm 4,8$ anos, uma alimentação monótona e inadequada, um IMC de $27,4 \pm 4,5$ kg/m², 42% das mulheres apresentaram sobrepeso 42% e 26% obesidade. Com relação aos macronutrientes, 38% das mulheres consumiam lipídeos em excesso, a média de consumo foi $39,42 \pm 3,85$ g/dia, enquanto a ingestão era insuficiente para carboidratos e proteínas em 25% e 11% das mulheres. O consumo diário de colesterol foi de 222 ± 98 mg. Excesso de energia na forma de gorduras saturadas observou-se em 22% das mulheres. A porcentagem de mulheres que apresentou inadequação no consumo de minerais e vitaminas, variou de 4,2% para cobre e até 94% para piridoxina, 94% das mulheres relatou um consumo de cálcio inferior à ingestão adequada (654 ± 358 mg/dia). **Conclusão:** O estudo demonstrou a conveniência de lançar iniciativas e intervenções para melhorar o consumo de nutrientes e o estado nutricional neste grupo de mulheres, promovendo assim a sua saúde.

Palavras-chave: menopausa, osteopenia, adequação nutricional, nutrientes, recomendação

INTRODUÇÃO

A obesidade representa o problema nutricional de maior ascensão observado entre a população nos últimos anos, sendo considerada uma epidemia mundial, (MONTEIRO et al, 1995). As tendências de transição nutricional decorrentes da urbanização e industrialização ocorridas neste século direcionam para uma dieta de alta densidade energética com redução do consumo de frutas, cereais, verduras e legumes (DUNCAN et al, 1993). Dados divulgados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia apontam que 52% dos adultos brasileiros estão acima do peso, sendo 11% obesos, o que explica o aumento da morbidade e mortalidade, já que a obesidade é fator de risco para várias doenças crônicas não transmissíveis (BRANDÃO et al, 2007). A obesidade eleva o risco da ocorrência de diabetes tipo II em dez vezes. A hipertensão arterial prevalece seis vezes mais em obesos do que em não obesos, e o diabetes mellitus e a hipertensão arterial associados aumentam consideravelmente o risco de doenças cardiovasculares (DCV's) (MINISTERIO, 2002). As doenças cardiovasculares, especialmente a doença cardíaca coronariana e a cerebrovascular, são responsáveis por grande parte da mortalidade de homens e mulheres no Brasil e no mundo (MANSUR et al, 2001).

Com a crescente elevação da expectativa de vida das mulheres, maior atenção vem sendo dada as conseqüências da menopausa. As repercussões da menopausa, que ocorrem normalmente a curto, médio e longo prazo, podem ser caracterizadas pelos sintomas vasomotores, pela atrofia urogenital, pelas doenças cardiovasculares, osteoporose e estados demenciais, que influem muito negativamente sobre a saúde geral e qualidade de vida das mulheres (AVIS, 2005, PASTORE et al, 2004; CHIM et al, 2002; PEDRO et al, 2002).

Durante o menacme as mulheres são menos susceptíveis às DCV's, mas durante os anos que se seguem à menopausa, a incidência destas patologias tende-se a igualar ao homem, devido em parte ao hipoestrogenismo pós-menopausico (FERNÁNDES et al, 2004; CORDAIN, 2005).

Na formação da placa aterogênica podem ser apontados múltiplos fatores e dentre eles o hipoestrogenismo de efeito negativo e o fator nutricional, contribuindo seja de forma positiva como negativa e, direta ou indiretamente, através de outros fatores de risco

envolvidos, como hipercolesterolemia, obesidade e diabetes mellitus (KANDEL, 1996; HAVRANEK, 1999).

Também influenciado pelo hipoestrogenismo pós-menopáusico encontramos a osteopenia e a osteoporose, como uma das principais morbidades que acometem a mulher dessa faixa etária, decorrente da acelerada perda de osso que prossegue principalmente aos primeiros anos após a menopausa, mas que continua inexoravelmente nos anos subsequentes. Pesquisas mostram que cinco mulheres sofrem de osteoporose para cada homem, na idade de 50 anos. A osteoporose é a mais comum das doenças osteometabólicas e considerada uma das doenças de maior repercussão para a saúde pública, em função dos seus altos custos diretos e indiretos (RAISZ & PRESTWOOD, 2000, SILVA, 2003). No Brasil, dados epidemiológicos sobre a incidência ou prevalência de fraturas são escassos. A incidência anual de fratura de quadril em mulheres acima de sessenta anos na cidade de Marília, São Paulo, em 1995, foi de 50 sujeitos para cada 10 mil habitantes (KOMATSU et al, 1999).

Apesar da importância da dieta, deve-se salientar que estudos sobre a qualidade da dieta em mulheres na menopausa são escassos no país. Esses poucos estudos nacionais que dirigem a atenção à alimentação nesta fase da mulher, todos enfatizam a inadequação na alimentação em vários aspectos e relatam a deficiência no consumo de nutrientes, destacando-se o baixo consumo de cálcio, quando pensado sobre sua repercussão para o esqueleto, e um excesso no consumo de lipídeos e calorias. Dados antropométricos mostram altos índices de sobrepeso e obesidade, um perfil nutricional e dietético de alto risco para doenças metabólicas (MONTEIRO et al, 2007; MONTEIRO e CONDE, 2004; HU et al, 1999). Esta situação vem comprometer negativamente a saúde da mulher nesta fase da vida pela sua repercussão em praticamente todas as doenças que influenciam profundamente na sua qualidade de vida e morbidade. Um estudo no Ambulatório de Menopausa do CAISM-UNICAMP mostrou que aproximadamente 82% da população assistida no ambulatório de menopausa possui no mínimo uma patologia crônica (CAMPOS et al (2006).

Sabe-se que boa qualidade óssea é o resultado de uma adequada nutrição em proteínas, vitaminas, minerais e oligoelementos, a qualidade da dieta é de transcendental importância na prevenção e tratamento das principais doenças da mulher menopáusicas, portanto, a busca pela melhora da mesma é um objetivo importantíssimo para mulheres menopausadas e osteopênicas. O objetivo neste capítulo foi caracterizar a alimentação e o estado nutricional das mulheres na pós-menopausa com osteopenia, assistidas no CAISM-UNICAMP.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado um estudo longitudinal no CAISM-UNICAMP, entre julho de 2005 até julho de 2007, como parte complementar da avaliação do efeito do colágeno hidrolisado alimentar sobre a osteopenia da mulher pós-menopausa devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (Nº 131, ano 2004), de acordo com os requisitos da resolução do Conselho de Saúde do Ministério da Saúde Nro.196, ano 1996 (anexo 8).

Participaram do estudo 71 mulheres atendidas no Ambulatório de Menopausa do CAISM (Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, da Unicamp) no período de julho de 2005 a dezembro de 2007 recrutadas para participarem de estudo “Efeito da suplementação com hidrolisado de colágeno alimentar sobre o metabolismo ósseo de mulheres na pós-menopausa: um estudo piloto”. As mulheres eram contatadas pessoalmente ou por telefone e convidadas a uma entrevista pessoal no Ambulatório de Menopausa. Foram selecionadas mulheres com idade entre 40 a 65 anos, que estavam em amenorréia há no mínimo 12 meses e que apresentavam valores de hormônio folículo estimulante (FSH) acima de 30 mUI/ml e diagnóstico de osteopenia em coluna lombar, segundo critérios da Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD, 2005). As mulheres não possuíam diagnóstico de osteoporose em algum local e nem estavam sob algum tipo de tratamento para osteopenia ou uso de qualquer outra droga ou hormônio que altere o metabolismo ósseo, nem níveis de creatinina sérica alterada, osteopenia secundária

ou doenças sistêmicas que possam afetar a massa óssea, hábito de fumar acima de 10 cigarros ou de consumir acima de três doses de álcool por dia.

As mulheres foram entrevistadas e convidadas a participarem; aceitando, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 2).

Medidas de peso e altura foram feitas na primeira entrevista, e calcularam-se os valores de IMC, valor definido pelo quociente dos valores do peso, em quilogramas, e do quadrado da altura, em metros. Os dados de IMC foram utilizados para avaliar e classificar o estado nutricional das mulheres em baixo peso, normalidade, sobrepeso e obesidade de diferentes graus, usando a classificação proposta por WHO (2003).

Ao ingresso e depois de transcorridas 12 e 24 semanas, as mulheres foram entrevistadas pela nutricionista pesquisadora que aplicou três inquéritos alimentares pelo método de recordatório 24 horas (R24h) (anexo 5). Para auxiliar na análise de consumo de cálcio, soja e os seus derivados, os mesmos foram questionados sobre a sua frequência de consumo: diária, 1 a 2 vezes por semana, 3 a 4 vezes por semana, 1 vez por mês ou menos, aplicando-se um questionário de frequência de consumo de alimentos (QFA) para esses, de forma que incongruências entre ambos instrumentos (R24h e QFA) eram observadas, apontadas e corrigidas. Estes instrumentos (R24h e QFA) permitiram quantificar posteriormente a ingestão dos diferentes nutrientes essenciais. Para tal finalidade, primeiramente, a descrição de medidas caseiras de alimentos foi transformada a médias de ingestão habitual em gramas de alimentos para cada paciente e ingestão diária de kcalorias, proteínas, carboidratos, lipídeos, colesterol, fibra alimentar, ácidos graxos saturados, mono e poli-insaturados e dentre deles quantificação de ácidos graxos linoleico e linoléico (pertencentes às famílias ω -6 e ω 3, na seqüência), Ca, Mg, Mn, P, Fe, Cu, Zn, retinol, tiamina, riboflavina, piridoxina e niacina, utilizando a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO, NEPA, 2004) como referência para composição de alimentos brasileiros.

Para a avaliação da ingestão energética, os valores de ingesta energética individual foram comparados a recomendação feita pelas DRI (Dietary Reference Intakes, PADOVANI, 2006) adotados pela Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos

(NAS, 2005), que considera 2403 kcalorias a estimativa de necessidade energética (gasto energético total, GET) da mulher acima de 19 anos, e que subtrai 7 kcal./dia por cada ano acima de 19. Vale colocar que estes valores foram estimados na população americana e canadense de mulheres saudáveis ativas, na altura e peso de referência. Neste estudo o nível de atividade física não foi questionado e portanto impossibilitou a aplicação de equações como as das DRI (NAS, 2002) que consideram não só a idade, senão a massa corpórea (através do peso e estatura) e o fator de atividade física.

A distribuição relativa dos macronutrientes da dieta em relação às calorias totais ingeridas foi estudada e comparada aos valores propostos pela DRI (NAS, 2002), usando-se a Acceptable Macronutrients Distribution Range (AMDR). Considerando-se adequada a ingestão de : carboidratos de 45%-65%, lipídeos de 20%-35%, proteínas 10%-35% do valor calórico.

Para avaliação da adequação do consumo de Mg, Mn, P, Fe, Cu, Zn, retinol, tiamina, riboflavina, piridoxina e niacina, os valores de ingestão foram comparados aos valores de EAR (Estimate Average Requirement) enquanto que para Ca e Mn utilizaram-se os valores AI (Adequate Intake), já que não existem valores EAR para estes nutrientes (PADOVANI et al, 2006).

A relação entre ácidos graxos saturados, mono e poli-insaturados, e a relação linoleico e linolénico, foi determinada e comparada as recomendações WHO (2005) e AI (DRI) (PADOVANI et al, 2006) Considerando-se satisfatória uma ingestão de menos de 10% das calorias da dieta para saturados, mono e poli-insaturados. Para estudar a adequação do consumo de fibras alimentares, a ingestão estimada foi comparada ao valor AI (DRI) (PADOVANI et al, 2006).

Para auxiliar na avaliação da qualidade da dieta, a variabilidade de consumo dos diferentes alimentos foi analisada. Para isso, a frequência relativa de consumo dos alimentos foi calculada de acordo com o número de citações obtidas através dos três R24h e QFA aplicados as mulheres, em relação ao número total de mulheres entrevistadas. A citação de uma ou mais vezes pela mesma mulher foi considerada apenas como 1 registro, já que nesta instância objetivamos levantar apenas aspectos puramente qualitativos da dieta,

de maneira que permitisse conhecer a variabilidade dos alimentos na alimentação rotineira das mulheres, informações estas que combinadas aos valores de consumo de nutrientes, fornecem uma melhor visualização das características da alimentação e permitem algumas interpretações.

Os dados foram introduzidos a um banco de dados elaborado e processado em programa Excel. Da análise estatística, obtiveram-se médias, desvios-padrão, medianas, intervalos de confiança de 95% e percentuais para as variáveis estudadas.

RESULTADOS

Foram avaliadas um total de 71 mulheres com uma média de idade de $57 \pm 4,8$ anos, com $10,8 \pm 5,4$ anos desde a última menstruação. A maioria das mulheres era branca (74%). A média de DMO foi de $-1,89 \pm 0,42$ para L1-L4 e $-1,1 \pm 0,81$ para colo do fêmur, 87% não era fumante, 15% das não fumantes relataram hábito de fumar no passado, apenas três mulheres tinham hábito de consumir álcool de uma a três doses por dia.

O peso das mulheres foi de $63,8 \pm 9,5$ kg e estatura de $155 \pm 5,3$ cm. Em relação ao IMC, a média resultante em kg/m^2 foi de $27,4 \pm 4,5$ kg/m^2 . Em torno de 70% das mulheres apresentavam sobrepeso (42,2%) ou obesidade (26,7%), cinco pacientes entraram na classificação de obesidade classe II com IMC acima de 35 ($36,5 \pm 2,5$ kg/m^2) e apenas 30% das pacientes estava dentro da faixa normal de peso (tabela 1). Observou-se um índice de correlação de 0,553 entre a idade e os valores de IMC.

Tabela 1 – Características antropométricas das mulheres, classificação e distribuição percentual segundo IMC (n=71)

IMC¹ (kg/m²)	n	%
Normalidade (18,5-24,9)	22	30,9
Sobrepeso (25-29,9)	30	42,2
Obesidade Classe I (30-34,9)	14	19,7
Obesidade Classe II (35-39,9)	5	7,0
Obesidade Classe III (acima de 40)	-	-

¹WHO, 2003

O valor calórico ingerido diariamente pelas mulheres foi de 2.028 ± 338 kcal. O valor de calorias estimado de acordo as DRI (NAS, 2005) foi em média 2.134 ± 34 kcal. O consumo de carboidratos, proteínas e lipídeos totais foi $239,1 \pm 48,1$ g, $69,5 \pm 21,6$ g e $75,9 \pm 20,7$ g. Estes valores de ingestão traduzidos a percentuais de calorias ingeridas estimadas foram utilizados para compará-los as faixas de recomendação para macronutrientes e os resultados são apresentados na tabela 2. O percentual de gordura total foi excessivo em 38% das mulheres apresentando uma média de ingestão diária de $39,42 \pm 3,8$ g, enquanto a média das mulheres que ingeriram quantidade de carboidratos e proteínas menores do que as recomendadas tiveram médias de $38,95 \pm 5,5$ g e $9,12 \pm 0,5$ g.

Tabela 2 - Contribuição média (desvios padrão) de energia (kcal) e macronutrientes (g) e percentuais da estimativa de energia ingerida por dia pelas mulheres(n=71) em relação as recomendações¹

	n	%	Recomendação %	Recomendação kcal	Energia ingerida %	Energia ingerida kcal
Energia²				2.137		2.028
insuficiente	26	36,6				
adequada	33	46,4				
excessiva	12	16,9				
Lipídeos totais			20-35	405-710	35,6 ± 6,1	683 ± 192
insuficiente	-	-				
adequada	44	61,9				
excessiva	27	38,0				
Carboidratos			45-65	912-1318	49,8 ± 7,4	956 ± 195
insuficiente	18	25,3				
adequada	53	74,6				
excessiva	-	-				
Proteínas			10-35	202-608	14,5 ± 3,0	278 ± 86
insuficiente	8	11,2				
adequada	63	88,7				
excessiva	-	-				

¹ Acceptable macronutrients Distribution Range/AMDR (NAS, 2002), calculado com base a média de consumo de energia (2.028 kcal)

² Requerimento de energia estimado, (EER/DRI, NAS, 2005)

Com relação à qualidade dos ácidos graxos ingeridos, a recomendação do percentual limite de ingestão de calorias foi excedida nos três tipos de ácidos graxos, saturados, mono e poli-insaturados em 22% (11,8 ± 1,1 g), 25,3% (11,8 ± 1,6 g) e 52,1% (12,0 ± 2,2 g) das mulheres, respectivamente (tabela 3), já a média se manteve dentro a faixa de normalidade, exceto para os poli-insaturados que excedeu minimamente a recomendação tabela 3.

O consumo de ácido linoléico e linolénico, 21,4 ± 5,2 g e 2,2 ± 0,5 g respectivamente, atingiu valores superiores a AI (11 e 1,1 g). Em média, 8% das kcalorias foram fornecidas por ácido linoléico, sendo superiores à sugestão de ingestão AI em 97% das mulheres.

Tabela 3 - Contribuição média (desvios padrão) de ácidos graxos saturados, mono-insaturados, e poli-insaturados da estimativa de energia ingerida pelas mulheres (n=71) por dia em relação as recomendações.¹

Categoria de lipídeos	n	%	Recomendação		Energia ingerida (médias e DP)	
			%	g	%	g
AGS²			10	22,4	9,75 ± 2,5	21,97 ± 5,7
abaixo	55	77,5				
acima	16	22,5				
AGMI³			10	22,4	9,2 ± 2,2	20,7 ± 4,9
abaixo	59	83,1				
acima	12	16,5				
AGPI⁴			10	22,4	10,38 ± 2,7	23,3 ± 6,2
abaixo	35	49,3				
acima	36	50,7				

¹Calculado com base nas calorias ingeridas (2.028 kcal), WHO (2005).

²Ácidos graxos saturados

³Ácidos graxos mono-insaturados

⁴Ácidos graxos poli-insaturados

A estimativa de consumo de colesterol ingerido diariamente foi em média 222,8 ± 48,7 mg acompanhando a recomendação de ingestão ideal menor a 300 mg/dia. O consumo diário de fibra alimentar foi em média 23,2 ± 4,8 g, superior ao valor AI de 21 g/dia para este grupo etário, mas inferior a recomendação da WHO (2005). O consumo de minerais e vitaminas avaliados apresentam-se na tabela 4. Pode-se observar que o consumo de todos eles estava abaixo das recomendações EAR e AI.

Avaliando especificamente o cálcio, estimamos uma ingestão diária inferior ao valor AI (1000 mg/dia) em 100% das pacientes de até 50 anos, e 87% das mulheres de 51 anos ou mais, que também não atingiram o valor AI (1200 mg). Apenas quatro das 71 mulheres avaliadas tiveram ingestões de Ca que superaram o valor AI (1253,1 ± 667 g).

Tabela 4 - Médias (desvios padrão) da ingestão diária de vitaminas e minerais, necessidades médias estimadas (EAR), ingestão adequada (AI) e percentual de mulheres (n=71) com ingestão inadequada ou inferiores à ingestão adequada.

Nutrientes	Médias	DP	EAR ¹ ou AI ²	% de mulheres com inadequação ou < AI
Cálcio (mg)	654	358	1000 ² /1200 ²	94,3
Ferro (mg)	6,4	1,8	5 ¹	19,7
Magnésio (mg)	368	82	265 ¹	16,9
Zinco (mg)	7,4	3,1	6,8 ¹	45
Vitamina C (mg)	123	143	60 ¹	39,4
Manganês (mg)	2,3	1,7	1,8 ²	-
Fósforo (mg)	817	235	580 ¹	12,6
Cobre (µg)	953	200	700 ¹	4,2
Riboflavina (mg)	1,3	1,2	0,9 ¹	28,1
Piridoxina (mg)	0,741	0,357	1,3 ¹	94,3
Niacina (mg)	12,2	4,8	11,0 ¹	36,6
Tiamina (mg)	0,992	1,24	0,9 ¹	61,9

¹EAR= Necessidade média estimada

²AI= Ingestão adequada, 1.000 mg dos 45 aos 50 anos, 1.200 mg dos 51-65 anos.

³Cálculos efetuados segundo as DRI (NAS, 2000).

⁴Fontes: Padovani, et al, 2007; de acordo as DRI (NAS, 2000, 2003, 2004, 2005, 2006)

Os alimentos mais citados pelas mulheres foram em ordem decrescente: arroz, cebola, alho, carne bovina, infusão de café, óleo, feijão, açúcar, pão francês, leite, queijos, tomate, alface, banana, frango, margarina e couve. Esses alimentos eram consumidos por 100% a 50% das mulheres estudadas. Com relação ao consumo de soja, 23,6% das mulheres declararam consumir soja ou subprodutos entre 1 ou mais vezes por semana, enquanto o resto das mulheres não a consome ou o faz em menor frequência. Os alimentos fornecedores de gordura, preferencialmente apontados foram o óleo de soja e as margarinas. Com relação ao consumo de carnes houve forte preferência pelo consumo de carne bovina (74%), seguida da carne de frango e porco (39% e 18%), em detrimento do consumo de peixes (14%). Dentre as fontes de proteínas consumidas devemos destacar a presença do feijão quase para a totalidade dos relatos obtidos. Dados completos em (anexo 7).

No que se refere ao consumo de laticínios, a maioria das mulheres manifestou o seu consumo diário (acima de 72%), seja na forma de leite ou queijos. Devemos destacar que houve preferência substancial das mulheres pela versão integral do leite (73%) e do queijo tipo minas (100%). Dentro dos alimentos gordurosos, podemos ressaltar o alto consumo de óleo de soja em 97% das mulheres, respondendo à preferências, provavelmente, econômicas e de tradição culinária regional.

DISCUSSÃO

O IMC feminino parece atingir os seus maiores valores entre os 50 e 59 anos, período este frequentemente coincidente com a menopausa (MELCHIONDA et al, 1990, MOKDAD et al, 1999). Nessa fase, o corpo normalmente acelera a perda de massa magra, que desencadeia um declínio do metabolismo e do gasto energético (MILEWICZ et al, 2001). Sabe-se também que, existe uma diminuição da tolerância a glicose, com certa resistência a insulina, o que dificulta ainda mais a manutenção do peso. Mudanças no perfil de hormônios afetam por sua vez a concentração de neurotransmissores e de leptina, importantes na regulação da ingestão alimentar (TOMMASELLI et al, 2001). De qualquer maneira, ainda não é conclusiva a afirmação de que a própria menopausa desencadeia o incremento no IMC, se ele é apenas decorrente do hipoestrogenismo progressivo que caracteriza essa fase ou se estaria relacionado também a fatores relacionados ao estilo de vida de cada mulher ou ambos (LEVEJOY, 2003). Neste estudo os valores de IMC, mostraram uma alta incidência de sobrepeso e obesidade para uma população de mulheres com acompanhamento médico-hospitalar e portadoras de osteopenia. De modo geral estes resultados confirmam relatos de Campos et al (2006), que através do índice de IMC, avaliaram 102 mulheres na pós-menopausa (56 anos \pm 7,3) atendidas também na CAISM-Unicamp, apresentando entre outras doenças crônicas, osteopenia ou osteoporose (45%), hipertensão arterial (54%), síndrome plurimetabólica (22%) e *diabetes mellitus* (12,8%). Esta amostra de mulheres mostrou um IMC alterado na forma de obesidade (39,2%) ou sobrepeso (26,2%) e apenas 26,5% apresentaram IMC que correspondiam às medidas de

mulheres eutróficas. Com base nos resultados considera-se que as mulheres na pós-menopausa atendidas neste centro apresentam a problemática do excesso de peso e que esta realidade se apresenta da mesma maneira em pacientes que sofrem de osteopenia, como de outras doenças crônicas. Os dados se correspondem com relatos de outros estudos brasileiros onde a prevalência de sobrepeso e obesidade foi também estudada na menopausa (FERNANDES et al, 2005; DI LORENZI, et al, 2005; LINS et al, 2001; RASKIN et al, 2000).

Com relação a o valor calórico, o cálculo de ingestão para as mulheres resultou muito próximo ao estimado usando a recomendação (DRI). Os dados deste nosso estudo colocaram a estimativa de requerimento energético proposto pelas DRI (NAS, 2005) inapropriada na avaliação da adequação energética quando se contemplam os valores de IMC encontrados. Diferenças étnicas e ponderais dentre a população americana e canadense em relação a população de mulheres brasileiras nessa faixa etária, tem que ser considerados pensando na alta incidência de obesidade e sobrepeso encontradas, assim como subestimações do consumo de alimentos avaliados por inquéritos alimentares. Com relação ao nível de atividade física, os dados de Silva et al (2006) num estudo realizado com 162 mulheres na pós-menopausa no mesmo centro classificaram a 80,9% das mulheres como ativas, encontrando uma prevalência da atividade física de aproximadamente 83,5%, não respondendo pelos valores de IMC encontrados.

Utilizando os critérios adotados internacionalmente, de faixas de percentuais adequados de consumo para macronutrientes, calculados através da contribuição calórica dos mesmos, podemos verificar um desequilíbrio na ingestão tanto de lipídeos, quanto de carboidratos e proteínas em maior e menor grau, numa fração mais ou menos importante dos casos estudados que sugerem uma escolha inadequada de alimentos. Em termos gerais pode se falar que existe um excesso de calorias fornecidas por alimentos ricos em gorduras, em detrimento dos carboidratos, sendo que 25% das mulheres consumiam quantidades de carboidratos abaixo da recomendação. As mulheres com consumo excessivo de gorduras, ingeriram em média $39,42 \pm 3,8\%$ das calorias na forma de gorduras. Os efeitos deletérios

para a saúde das dietas ricas em gorduras estão bem estabelecidos, porque conduzem à obesidade, DCV's, alguns tipos de neoplasias e muitas outras doenças (HUBERT, 1983).

A marcada observação sobre o consumo excessivo de gorduras, em 38% das mulheres, é conclusão deste e de tantos outros estudos nacionais e internacionais disponíveis na literatura. Apontando especificamente os relatos de Campos et al (2006) porque foi amostrada uma população de grandes similaridades no mesmo ambulatório deste estudo, encontramos 54% das mulheres consumindo um excesso de gorduras seguido de 51% para carboidratos. Reconhece-se que estimativas de consumo de alimentos gordurosos são difíceis de quantificar com precisão, ao passo que somos cientes de que toda aproximação metodológica resulta em diferenças importantes em muitos casos. Os inquéritos dietéticos aqui utilizados consistem em métodos indiretos de avaliação do estado nutricional dos indivíduos que possuem vantagens e desvantagens próprias. Pensou-se que podemos atribuir as diferenças encontradas neste estudo, a que a estimativa do consumo de lipídeos foi feita utilizando o QFA e o R24h, enquanto este estudo usou 3 inquéritos do tipo R24h somado a outros fatores que afetam a precisão com que estes instrumentos estimam algo tão dificultoso como é o cálculo de consumo de alimentos e nutrientes que estão sujeitos a erros inerentes ao indivíduo e ao planejamento, aplicação e análise dos dados (BEATON, 1994, SLATER, 2004; COSTA, 2006).

No que se refere a qualidade das gorduras consumidas, a média geral esteve dentro das recomendações sem ultrapassar os valores limites de 10% das calorias ingeridas para cada tipo de ácidos graxos. Porém metade das mulheres consumia excessiva gordura poli-insaturada, seguida das proporções apresentadas pelas gorduras saturadas e, por último, as mono-insaturadas. Os dados avaliados de maneira conjunta apontam a um excesso no consumo de calorias fornecidas por gordura numa grande percentual de mulheres (38%) e um desequilíbrio entre os tipos de ácidos graxos para uma grande proporção delas. Os resultados de Campos et al (2006) mostraram um consumo excessivo de ácidos graxos saturados numa proporção 24% maior do que estes relatos, respondendo talvez as diferenças nas condições patológicas das mulheres e certamente, em maior ou menor medida, a diferenças nos métodos (R24h e QFA) anteriormente comentados. Segundo as

nossas observações, podemos explicar estes resultados apontando a preferência das mulheres pelo consumo de óleo de soja e margarinas, que eram ingeridos em quantidades importantes, de maneira que conseguiram ultrapassar a ingestão de ácidos graxos saturados fornecidos através de carnes de origem animal e laticínios na versão integral majoritariamente. Outras fontes de gorduras reconhecidamente mais saudáveis na alimentação, como peixes e azeite de oliva, tiveram baixíssimo consumo.

Não deve passar inadvertido que 11% das mulheres deste estudo não atingiram os valores mínimos recomendados para proteínas. Com relação a estimativa de consumo de vitaminas e minerais avaliados e importantes para a homeostase do osso (vitamina C, ferro, cálcio, manganês, cobre, fósforo, zinco, magnésio), os dados permitem afirmar que a alimentação era pobre em nutrientes essenciais em maior e menor medida, quando comparados as recomendações das DRI (EAR e IA), para proporções importantes da população estudada.

A variedade de alimentos consumida pelas mulheres se mostrou monótona. Alguns poucos alimentos foram relatados pela maioria das mulheres, quer dizer, apenas alguns alimentos eram consumidos pela maioria, verificando, como era esperado, que eles apenas são incapazes de fornecer quantidade suficiente da gama de nutrientes estudados, e provavelmente, outros tantos aqui não avaliados. Desta forma não foi possível alcançar a adequação em relação as recomendações por grande parte das mulheres. Particularmente, dentre os alimentos de origem vegetal, frutas, verduras e legumes, apenas alguns poucos conseguiram valores de frequência elevados (alface, tomate, couve, batata, laranja, banana e mamão). Encontramos uma alimentação com um dos perfis de consumo típico da população brasileira caracterizada pelo consumo de arroz e feijão, já descrito em outros estudos (MARCHIORI et al, 2005; SICHIERI, 2002).

Para o caso particular do cálcio, embora as mulheres tenham hábito de consumir alimentos ricos em cálcio, leites e subprodutos, as quantidades são muito insuficientes, lembrando que, na dieta ocidental normalmente são os mesmos os principais fornecedores de cálcio da alimentação. As médias de consumo de cálcio encontradas foram similares às

verificadas por outros autores em estudos brasileiros, Campos et al, 2006, no mesmo centro, Montilla, 2003; Galleazzi, 1997 num estudo multicêntrico; Lazzillotti et al (2003) em São Paulo. Estes dados resultam explicitamente alarmantes para uma população desse tipo, susceptível ao avanço da perda de massa óssea e ao desenvolvimento de osteoporose. O consumo de cálcio é um dos determinante da DMO e que em países com alta incidência de fraturas, o baixo consumo de cálcio em pessoas maiores está associado, para ambos os sexos, ao incremento de fraturas osteoporóticas (JOHNELL, 1997).

Manter a homeostase óssea não significa apenas a manutenção do fornecimento apropriado de cálcio, mais sim a um conjunto de sais minerais e nutrientes como proteínas, fósforo, magnésio, zinco, flúor, cobre, manganês, vitamina C, vitamina A, vitamina D e vitamina B. Porque qualquer deficiência repercutirá em disfunção celular que pode ter expressão clínica na mineralização óssea. Sabe-se que a nutrição desempenha um papel importante na prevenção, patogênese e tratamento da osteopenia e osteoporose e outras patologias que acometem as mulheres nesta fase da vida. Portanto a inadequação encontrada para os nutrientes em geral repercutem na saúde óssea e geral das mulheres (WHO, 2003).

Devemos ter em mente que o consumo individual de nutrientes, baseia-se na escolha de alimentos, que por sua vez é influenciada por uma variedade de fatores econômicos, culturais, sociais e demográficos. Descrever o perfil de consumo de uma população ajuda a reconhecer as mudanças na alimentação que possibilitam alguma modificação desejada. Os dados antropométricos e dietéticos recolhidos são de altíssima relevância, uma vez que a obesidade, como doença, acelera e participa no aparecimento e desenvolvimento de muitas outras doenças podendo atribuir-lhe ainda à morte precoce. O excesso e inadequação da quantidade e qualidade das gorduras, assim como a deficiência de minerais e vitaminas, contribuem negativamente à saúde em geral e ao tecido ósseo das mulheres. Estes resultados justificam medidas principalmente educativas, na tentativa de corrigir as inadequações encontradas, que contribuam na manutenção ou perda do peso na pós-menopausa e incentivem o consumo de alimentos ricos em cálcio, e o consumo de uma maior variedade de alimentos de origem vegetal e peixes, bem como a redução do consumo de laticínios

integrais, de óleos, gorduras, em geral, e carnes gordas entre outras. Com isso poderemos ter no futuro mulheres com melhor bem estar e saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AVIS, N. E.; BROCKWELL, S.; COLVIN, A. A universal menopausal syndrome? **Am. J. Med.**, v.118, n. 37, 2005.

BEATON, G. H. Approaches to analysis of dietary data: relationship between planned analyses and choice of methodology. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 59(Supl. 1), p. 253-61, 1994.

BRANDAO, M. A.; GRILLO, L. P.; SILVA, R. O.; SCHMITZ, P.; CAMPOS, I. C.; MEDINA, J. R. P.; KRUGER, R. M. Obesidade e fatores de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis entre usuários de unidade de alimentação e nutrição. **Cad. Saúde Pública**, v. 23, n.4, p.897-905, 2007.

BUSSAB, W. O.; MORETTIN, P. A. Métodos Quantitativos: Estatística Básica. 4 ed. Atual: São Paulo, 1981, 321p.

CAMPOS, E. ; PEDRO, A. O. ; PINTO NETO, A. M. ; PAIVA, L. H. S. C. . Nutritional status and food intake assessment of climacteric women. **Climateric**, v. 8, s. 2, p.187, 2005.

CHIM, H.; TAN B. H. I.; ANG, C. C.; CHEW, E. M. D.; CHONG, Y. S.; SAW, S. M. The prevalence of menopausal symptoms in a community in Singapore. **Maturitas**, v. 41, p. 275-82, 2002.

CORDAIN, L.; BOYD EATON, S.; SEBASTIAN, A.; MANN, N.; LINDEBERG, S.; WATKINS B.; O'KEEFE, J. H.; BRAND-MILLER, J. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 81, n. 2, p. 341-54, 2005.

COSTA, A. G. V.; PRIORE, S. E.; SABARENSE, C.M. ; FRANCESCHINI, S. C. C. Questionário de frequência de consumo alimentar e recordatório de 24 horas: aspectos metodológicos para avaliação da ingestão de lipídios. **Rev. Nutr.** da PUCCAMP, v. 19, n. 5, p. 631-641, 2006.

DE LORENZI, D. R. S.; BASSO, E., FAGUNDES, P. O.; , BRUNO SACILOTO, B. Prevalência de sobrepeso e obesidade no climatério. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**, v.27, n.8, p. 479-484, 2005.

DUNCAN, B. B.; SCHMIDT, M. I.; POLANCZYK, C. A.; HOMRICH, C. S.; ROSA, R. S.; ACHUTTI, A. C. Fatores de risco para doenças não-transmissíveis em áreas

metropolitanas na região sul do Brasil: prevalência e simultaneidade. **Rev. Saúde Pública**, v. 27, p. 143-8, 1993

FERNANDES, C. E.; STEPHAN, C.; FERREIRA, J. A. S.; POMPEI, L. M.; MELO, N. R. E. As relações da terapêutica hormonal no climatério com o risco cardiovascular? Terapêutica hormonal protege ou aumenta o risco cardiovascular? In: **Terapêutica hormonal no climatério feminino. Onde estamos e para onde vamos?** São Paulo: Ed. Segmento, 2004. p.47-60.

GALEAZZI, M. A. M.; DOMENE, S. M. A.; SICHIERE, R. Estudo multicêntrico sobre consumo alimentar. Cadernos de debate - **Revista do Núcleo de Estudos e Pesquisas em alimentação/UNICAMP**. Ministério da Saúde; vol. esp., 1997.

HAVRANEK, E. P. Primary prevent in of CHD: nine ways to reduce risk. **Am. Fam. Phys.**, v.59, p.1455-1463, 1999.

HU, F. B.; STAMPFER, M. J.; MANSON, J. E.; ASCHERIO, A.; COLDITZ, G. A.; SPEIZER, F. E., HENNEKENS, C. H.; WILLETT, W. C. Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 70, n. 6, p. 1001-08, 1999.

HUBERT, H. B.; FEINLEIB, M.; MCNAMARA, P. M.: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-years follow up of participants in the Framingham Heart Study. **Circulation**; 67: 968-77, 1983.

ISCD - International Society for Clinical Densitometry. **The ISCD's official positions (updated 2005)**. Washington: ISCD, 2005.

JOHNELL, O. The socioeconomic burden of fractures: Today and in the 21st century. **Am. J. Med.**, v. 103, p. 20-26, 1997.

KANNEL, W. B.; HJORTLAND, M. C.; McNAMARA, P. M.; GORDON, T. Menopause and the risk of cardiovascular disease: the Framingham study. **Ann. Int. Med.**, v. 156, p. 1693-700, 1996.

KOMATSU, R. S.; SIMÕES, M. F. J.; RAMOS, L. R.; SZEJNFELD, V. L. Incidência de fraturas de fêmur proximal em Marília, São Paulo, Brasil, 1994 e 1995. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 39, p. 325-31, 1999.

LANZILLOTTI, H. S.; LANZILLOTTI, R. A.; TROTTE, A. P. R.; DIAS, A. S.; BORNAND, B.; COSTA, E. A. M. M. . Osteoporose em mulheres na pós-menopausa, cálcio dietético e outros fatores de risco. **Rev. Nutr.**, v. 16, n. 2, p. 181-193, 2003.

LINS, A. P. M., SICHIERI, R. Influência da menopausa no índice de massa corporal. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 45, n. 3, p. 265-70, 2001.

LOVEJOY J. C. The menopause and obesity. **Prim. Care Clin. Office Pract.**, v. 30, p. 317-25, 2003.

MANSUR, A. P.; SOUZA, M. F. M.; TIMERMANN, A.; RAMIRES, J. A. F. Tendência do risco de morte por doenças circulatórias no Brasil de 1979 a 1996. **Arq Bras Cardiol.**; v. 77, n. 6, p. 497-503, 2001.

MARCHIONI, D. M. L.; LATORRE, M. R. D. O. ; ELUF, J. ; WUNSCH FILHO, V.; FISBERG, R. M. . Identification of dietary patterns using factor analysis in an epidemiological study in São Paulo. **São Paulo Med. J.**, v. 123, n. 3, p. 124-127, 2005.

MELCHIONDA, N.; ENZI, G.; CAVIEZEL, F.; CAIRELLA, M.; CONTALDO, F.; GATTO, M. R. Epidemiology of obesity in the elderly: CNR multicenter study in Italy. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 10, suppl. 1, p. 11-6, 1990.

MILEWICZ, A, BIDZINSKA, B, SIDOROWICZ, A. Perimenopausal obesity. **Gynecol Endocrinol.**, v. 10, n. 4, p. 285-91, 1996.

MILEWICZ, A., TWOROWSKA, U., DEMISSIE, M.: Menopausal obesity - myth or fact? **Climateric**, v. 4, p. 273-83, 2001.

MINISTÉRIO - MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE POLÍTICAS PÚBLICAS DE SAÚDE. Programa nacional de promoção da atividade física "Agita Brasil": atividade física e sua contribuição para a qualidade de vida. **Rev. Saúde Pública**; v.36, p. 254-6, 2002.

MOKDAD A. H.; SERDULA M. K.; DIETZ W. H.; BOWMAN, B. A., MARKS J. S., KOPLAN J. P: The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. **JAMA**, v. 282, p. 1519-22, 1999.

MONTEIRO, C. A., MONDINI, L., SOUZA, A. L. M., POPKIN, B. M. Da desnutrição para a obesidade: a transição nutricional no Brasil. **In:** MONTEIRO C. A., organizador. Velhos e novos males da saúde no Brasil: a evolução do país e de suas doenças. São Paulo: Editora Hucitec, 1995. p. 247-55.

MONTEIRO, C. A.; CONDE, W.L.; POPKIN, B. M. . Income specific trends in obesity in Brazil 1975-2003. **Am. J. Public Health**, v. 97, p. 1808-1812, 2007.

MONTEIRO, C. A.; CONDE, W. L.; POPKIN, B. M. The burden of disease from undernutrition and overnutrition in countries undergoing rapid nutrition transition: a view from Brazil. **Am. J. of Public Health**, , v. 94, n. 3, p. 433-434, 2004.

MONTILLA, R. N. G.; MARUCCI, M., F. N.; ALDRIGHI, J. M. Avaliação do estado nutricional e do consumo alimentar de mulheres no climatério. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 49, n. 9, p. 1-5, 2003.

NAS - NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES. **Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride.** Washington, National Academy Press, 1999. p.149.

NAS - NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Aminoacids (macronutrients). Washington, National Academy Press, 2002.

NEPA – NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO. **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO).** 1ª ed. Campinas: NEPA – UNICAMP, 2004.

PADOVANI, R. M.; FARFAN, J. A. ; COLUGNATI, F. A. B. ; DOMENE, S. M. A. Dietary Reference Intakes (DRIs): aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. **Rev. de Nutr.**, v. 19, p. 741-760, 2006.

PASTORE, L. M.; CARTER, R. A.; HULKA, B.S.; WELLS, E.: Self- reported symptoms in postmenopausal women of Women's Health Initiative. **Maturitas**, v. 49, p. 292-303, 2004.

PEDRO, O. A.; PINTO-NETO, M. A.; COSTA-PAIVA, L.; OSIS M. J.; HARDY, E. Procura de serviço médico por mulheres climatéricas brasileiras, **Rev. Saúde Pública**, v. 36, n. 4, 2002.

RAISZ, L. G.; PRESTWOOD, K. M. Epidemiology and pathogenesis of osteoporosis. **Clin. Cornerstone**; v. 2, p. 1-10.

RANSKIN, D. B. F.; PINTO-NETO, A. M.; COSTA-PAIVA, L. H. S.; RASKIN A.; MARTINEZ, E. Z. Fatores associados à obesidade e ao padrão andróide de distribuição da gordura corporal em mulheres climatéricas. **Rev. Bras Ginecol Obstet.**; v.22, n.7, p.435-41, 2000.

SICHERI, R. Dietary patterns and their association with obesity in the brazilian city of Rio de Janeiro. **Obes. Res.**, v. 10, n. 1, p. 42-48, 2002.

SILVA, L. K. Avaliação tecnológica em saúde: densitometria óssea e terapêuticas alternativas na osteoporose. pós-menopausa. **Cad. Saúde Pública**, v.19, n. 4, 2003.

SILVA, R.; PAIVA, L. C. ; PINTO NETO, A ; BRAGA, A. A.; MORAIS, S. S. Habitual physical activity and cardiovascular risk in post menopause.. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 52, n. 4, p. 242-246, 2006.

SIMOPOULOS, A.P.; LEAF, A., SALEM, N. Essentiality and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. **Ann. Nutr. Metabol.**, 43, v. 3, p. 127-30, 1999.

SLATER, B.; MARCHIONI, D. L.; FISBERG, R. M. Estimando a prevalência da ingestão inadequada de nutrientes. **Rev. Saúde Pública**, v. 38, 4, p. 599-605, 2004.

SOWERS, M. F. R.; LA PIETRA, M. T. Menopause: its epidemiology and potential association with chronic diseases. **Epidemiol. Rev.**, v. 17, n. 2, p. 287-302, 1995.

TOMMASELLI, G. A.; DI CARLO, C., PELLICANO; M., NASTI, A.; FERRARA, C., DI SPIEZIO SARDO, A. Modificazioni dei livelli sierici di leptina in menopausa. **Minerva Ginecol.**, v. 53, p. 193-8, 2001.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **In:** Diet, Nutrition and the prevention of chronic diseases, Geneva, 2003, p. 56.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Joint Consultation: fats and oils in human nutrition. **Nutr. Rev.**, v. 53, n.7, p. 202-5, 2005.

5- Conclusões

Neste estudo,

- HC não apresentou efeito terapêutico sobre o metabolismo ósseo de mulheres na pós-menopausa com osteopenia; não houve diferença significativa nos níveis séricos dos marcadores bioquímicos de formação e reabsorção óssea entre as mulheres tratadas com suplemento de HC e placebo; e nem mudanças significativas ao longo do tempo de tratamento;
- Encontramos uma alta aderência ao tratamento, e quase nulo aparecimento de eventos adversos;
- Não se encontraram correlações entre o consumo de nutrientes estudados, as variáveis ósseas, a idade e os níveis dos marcadores do metabolismo ósseo ao longo das semanas avaliadas;
- Dentre as mulheres estudadas, 76% relataram apresentar alguma dor ósseo-articular e houve uma melhora significativa na sintomatologia nas mulheres tratadas;
- A avaliação do estado nutricional das mulheres mostrou que, 70% das mulheres apresentavam sobrepeso (42,2%) ou obesidade (26,7%); houve consumo excessivo de gorduras em 38% das mulheres, principalmente na forma de gordura poli-insaturada e 22% das mulheres consumiam excesso de energia na forma de gorduras saturadas; enquanto o consumo de fibra e colesterol foi adequado na maioria das mulheres; a alimentação de parte das mulheres era pobre em vitaminas e minerais, quando comparada as recomendações das DRI (EAR e IA), principalmente para Ca.
- Encontramos uma alimentação com um perfil de consumo típico da população brasileira caracterizado pelo consumo de arroz e feijão e baixa variabilidade na

escolha de alimentos, principalmente de frutas e fontes vegetais de vitaminas e minerais.

6- Referências bibliográficas

ADAM, M. Therapie der osteoarthrose. Welche wirkung habe gelantineparaprate? **Therapiewoche**, v. 41, p. 2456-61, 1991.

ADAM, M.; SPACEK, P.; HULEJOVA, H.; GALIANOVA, A.; BLAHOS, J. Postmenopausal osteoporosis. Treatment with calcitonin and a diet rich in cartilage proteins. **Cãs. Lek. Cesk.**, v.135, p.74-8, 1996.

BAKER, A.; HARVEY, L.; MAJASK-NEWMAN, G.; FAIRWEATHER-TAIT, S.; A FLYNN, A.; AND K CASHMAN, K. Effect of dietary copper intakes on biochemical markers of bone metabolism in healthy adult males. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v. 53, p. 408-412, 1999.

CUMMINGS, S. R.; MICHAEL, C. NEVITT, M. C.; BROWNER, W. S.; STONE, K.; FOX, K. M.; ENSRUD, K. E.; CAULE, J.; BLACK, D.; VOGT, T. M. Risk factors for hip fracture in white women. **N. Engl. J. Med.**, v. 332, p.767-73, 1995.

DAWSON-HUGHES, B. Osteoporosis. **In:** BOWMAN, B. A., RUSSEL R. M. Conocimientos Actuales sobre Nutrición. Washington (DC), 2003. p. 615-624.

DELMAS, P. D. The use of biochemical markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporose. **In:** EASTELL, R; BAUMANN, M; HOYLE, NR; WIECZOREK, L. Bone Markers: Biochemical and Clinical Perspectives. Londres: Martin Dunitz Ltd, 2001. p.149-157.

DEMERS, L. M. **In:** EASTELL, R; BAUMANN, M; HOYLE, NR; WIECZOREK, L. Bone Markers: Biochemical and Clinical Perspectives. Londres: Martin Dunitz Ltd, 2001, 295p.

EATON-EVANS, J.; MCILRATH, E. M.; JACKSON, W. E.; H. MCCARTNEY, H.; STRAIN, J. J. Copper supplementation and the maintenance of bone mineral density in middle-aged women. **J. Trace Elem. Exp. Med.**, v. 9, p. 87-94, 1996.

FARFAN, J. A. . Fatores nutricionais que influem no desenvolvimento e manutenção do osso. **Rev. Nutr.**, v. 7, n. 2, p. 148-172, 1994.

FESKANICH, D.; WEBER, P.; WILLETT, W. C.; ROCKETT, H.; BOOTH, S. L.; COLDITZ, G. A. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 69, n. 1, p. 74-79, 1999.

FLEET, J. C.; CASHMAN, K. D. Magnésio. **In:** BOWMAN B. A., RUSSEL R. M Conocimientos Actuales sobre Nutrición. Washington (DC), 2003. p. 318-329.

GUNDBERG, C. M. Osteocalcin. **In:** EASTELL, R.; BAUMANN, M.; HOYLE, N. R.; WIECZOREK, L. Bone Markers: Biochemical and Clinical Perspectives. Londres: Martin Dunitz Ltd, 2001. p. 65-72.

HALL, S. L.; GREENDALE, G. A. The relationship of dietary vitamin C intake to bone mineral density: results from the PEPI study. **Calcif. Tissue Int.**, v. 63, p. 183–9, 1998.

HARRIS, M. M.; HOUTKOOPEL, L. B.; STANFORD, V. A.; CARLY PARKHILL, C.; WEBER, J. L.; FLINT-WAGNER, H.; WEISS, L.; GOING, S. B.; LOHMAN, T. G. Dietary iron is associated with bone mineral density in healthy postmenopausal women. **J. Nutr.**, v.133, p. 3598–3602, 2003.

HEANEY, R. P. Calcium, Dairy Products and Osteoporosis **J. Am. Coll. Nutr.**, v. 19, n. 90002, p. 83S-99S, 2000.

ILICH, J. Z.; BROWNBILLA, R.; ABORINI, L. Bone and nutrition in elderly women: protein, energy, and calcium as main determinants of bone mineral density. **Europ. J. Clin. Nutr.**, v. 57, n. 4, p. 554-565, 2003.

JACKIX, E.; AMAYA-FARFAN, J. **Efeito da administração oral do Hidrolisado de Colágeno sob o metabolismo ósseo de ratas ovariectomizadas.** Campinas 2008. 72p. Dissertação de mestrado (Alimentos e Nutrição) - Faculdade de Engenharia de Alimentos.

JOHNSTON, C. S. Vitamina C. **In:** BOWMAN BA, RUSSEL RM Conocimientos Actuales sobre Nutrición, Washington (DC), 2003. p. 191-200.

KAMEL, S.; FARDELLONE, P.; MEDDAH, B.; LORGET-GONDELMANN, F.; SEBERT J. L.; BRAZIER, M. Response of several markers of bone collagen degradation to calcium supplementation in postmenopausal women with low calcium intake. **Clin. Chem.**, v. 44, n. 7, p. 1437-1442, 1998.

KEATING, F. S. J.; MANASSIEV, N.; STEVENSON, J. C. Estrogens and Osteoporosis. **In:** Lobo R, Kelsey R, Marcus R, editors. Menopause Biology and Pathobiology. Academic Press; 2000. p.509-33.

KENNEY, M. A.; MCCOY, H.; WILLIAMS, L. Effects of magnesium deficiency on strength, mass, and composition of rat femur. **Calcif. Tissue Int.**, v.54, p. 44-49, 1994.

LANZILLOTTI, H. S.; LANZILLOTTI, R. S.; TROTTE A. P. R.; DIAS, A. S.; BORNAND B.; COSTA, E. A. M. M. Osteoporose em mulheres na pós-menopausa, cálcio dietético e outros fatores de risco. **Rev. Nutr.**, v. 16, n. 2, p. 181-193, 2003.

LEAVY, E. T.. C-Telopeptides. **In:** Bone Markers: Biochemical and Clinical Perspectives. EASTELL, R; BAUMANN, M; HOYLE, NR; WIECZOREK, L. Londres: Martin Dunitz Ltd, 2001, p. 149-157.

MARQUES NETO, J. F., LEDERMAN, R. Osteoporose Brasil: ano 2000. São Paulo: Limay, 1995. 137p.

MCCABE, L. D.; MARTIN, B. R.; MCCABE, G. P.; JOHNSTON, C. C.; WEAVER C. M.; PEACOCK, M. **Dairy intakes affect bone density in the elderly**. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 80, n. 4, p. 1066 – 1074, 2004.

MELHUS, H.; MICHAELSSON, K.; KINDMARK, A.; BERGSTROM, R.; HOLMBERG, L.; MALLMIN, H.; WOLK, A.; LJUNJHALL, S. Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. **Ann. Intern. Med.**, v. 15, n. 129, p. 770–8, 1998.

MIKI, T.; NAKATSUKA, K.; NAKA, H.; KITATANI, K.; SAITO, S.; MASAKI, H.; TOMIYOSHI, Y.; MORII, H.; NISHIZAWA, Y.. Vitamin K(2) (menaquinone 4) reduces serum undercarboxylated osteocalcin level as early as 2 weeks in elderly women with established osteoporosis. **J. Bone Miner. Metab.**, v. 21, p.161–5, 2003.

MOSKOWITZ, R. W. Role of Collagen Hydrolysate in Bone and Joint Disease, **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 30, n. 2, p. 87-99, 2000.

NIEVES, J. W. Calcium, vitamin D, and nutrition in elderly adults. **Clin. Geriatr. Med.**, v. 19, n. 2, p.321-35, 2003

NIEVES, J. W. Osteoporosis: the role of micronutrients. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 81, n. 5, p. 1232S-1239S, 2005.

NOMURA, Y.; OOHASHI, K.; WATANABE, M.; S. KASUGAI, S. Increase in bone mineral density through oral administration of shark gelatin to ovariectomized rats. **Nutrition**; v. 21, p. 1120-26, 2005.

OESSER, S.; ADAM, M.; BABEL, W.; SEIFERT, J. Oral administration of ¹⁴C-labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL). **J. Nutr.**, v. 129, p. 1891-95, 1999.

PINTO NETO, A. M.; SOARES, A.; URBANETZ, A. A.; ARAÚJO E SOUSA, A. C.; MOTA FERRARI, A. E.; AMARAL, B.; MOREIRA, C.; FERNANDES, C. E.; ZERBINI, A. F. C.; BARACAT, E.; FREITAS, E. C.; MEIRELLES, E. S.; BANDEIRA, F.; GONÇALVES, H. T., LEMGRUBER, I.; MARQUES NETO, J. F.; BORGES, J. L. C.; CASTRO, J. A. S.; FIAT, J. C.; MENDONÇA, L. M. C. ; OLIVEIRA, L.; RUSSO, L. A. T.; GREGÓRIO, L. H.; MARONE, M.; CASTRO, M. L.; HAIDAR, M. A.; SANTOS, P. R. D.; PLAPLER, P.; CARNEIRO, R. ; GUARNIERO R.; BONASSI, R. M.; PEREIRA, R. M. R.; LEDERMAN, R.; RADOMINSKI, S.; EIS, S. R.; MENDES, S. R., SZJENFELD, V.; S. R.; CHAHADE, W. Consenso Brasileiro de Osteoporose 2002. **Rev. Bras. Reumat.**, v. 42, n. 6, p. 343-354, 2002.

POCOCK, N. A.; EISMAN, J. A.; HOPPER, J. L.; YEATES, M. G.; SAMBROOK, P. M.; EBERL, S. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. **J. Clin. Invest.**, v. 80, n. 3, p. 706–710, 1987.

SHIRAKI, M.; SHIRAKI, Y.; AOKI, C.; MIURA, M. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. **J. Bone Miner. Res.**, 15, n. 3, p. 515–521, 2000.

SBDEns - SOCIEDADE BRASILEIRA DE DENSITOMETRIA CLÍNICA **Posições oficiais 2006**. Editorial. São Paulo, 2006, p. 9.

WHITING, S. J.; BOYLE, J. L.; THOMPSON, A.; MIRWALD, R. L.; FAULKNER, R. A. Dietary Protein, Phosphorus and Potassium Are Beneficial to Bone Mineral Density in Adult Men Consuming Adequate Dietary Calcium **J. Am. Coll. Nutr.**, v. 21, n. 5, p. 402 - 409, 2002.

7- Anexos

7.1 Anexo 1. Lista de verificação

Nome: _____

Nºprontuário:

Endereço: _____

Telefone: -

Condição	Incluir	Excluir
1. Possui idade em anos completos entre 45 e 65 anos?	sim	não
2. Está sem menstruar há pelo menos 12 meses?	sim	não
3. Recebeu algum tipo de tratamento farmacológico para osteopenia e osteoporose nos últimos 6 meses?	não	sim
4. Usa alguma medicação hormonal?	não	sim
5. Sofre de alguma doença que provoque osteoporose?	não	sim
6. Usa de drogas que alteram o metabolismo ósseo?	não	sim
7. Consome algum suplemento alimentar de flavonoides, Ca ou vitamina A	não	sim
8. Consome mais de 3 doses de álcool por dia?	não	sim
9. Possui índice de massa corporal entre 19 e 35	sim	não
10. Consome diariamente fármacos que irritam o trato gastrointestinal?	não	sim
11. Fuma mais de 10 cigarros por dia?	não	sim
12. Teve fratura traumática ou patológica no último ano	não	sim
13. Tem valores de creatinina sérica normais? (dados laboratoriais)**	sim	não
14. FSH superior a 30UI/L? (dados laboratoriais)**	sim	não
15. Possui diagnóstico de osteopenia ou osteoporose? (dados da densitometria)**	sim	não

* Item 1 a 12 são condições para as sujeitas serem convidadas a participar do estudo

** Item 13 a 15 são condições para as sujeitas voluntárias permanecerem no estudo, após a obtenção de resultados bioquímicos e densitometria óssea.

7.2 Anexo 2: *Termo de consentimento:*

Potencial terapêutico do colágeno hidrolisado alimentar em mulheres com osteopenia pós-menopausa

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A senhora está sendo convidada para participar da pesquisa “**Potencial Terapêutico do Colágeno Hidrolisado (CH) na Alimentação de Pacientes com Osteopenia e Osteoporose**” que está sendo realizada no Ambulatório de Menopausa, do CAISM/UNICAMP, pela pesquisadora Florência Cuneo, sob a orientação do Prof. Dr. Jaime Amaya-Farfán, a Prof. Dra. Lúcia Helena Paiva de Costa Paiva e o Prof. Dr. Arão Pinto-Neto, que tem como objetivo estudar o efeito do tratamento com colágeno nos ossos.

Por causa das mudanças que ocorrem no organismo durante a menopausa muitas mulheres apresentam enfraquecimento dos ossos chamado de osteopenia e osteoporose. Doenças que prejudicam a saúde porque aumentam o risco de fraturas.

Saber se o colágeno, substância semelhante à gelatina, é útil para o tratamento destas doenças, permitirá ao profissional que cuida da saúde nesta fase contar com o colágeno como mais um meio de tratamento da osteopenia e osteoporose.

Se a senhora aceitar participar do estudo, serão agendadas uma visita na semana seguinte para exames e mais 4 visitas ao Ambulatório de Menopausa do CAISM durante aproximadamente 6 meses. Nessas visitas a senhora receberá porções de gelatina em pó, ou substituto, para preparar em casa e ingerir diariamente durante 6 meses, seguindo as instruções de preparo (contendo ou não colágeno). A adição do colágeno, será por sorteio e nem os pesquisadores, nem as pacientes saberão o tipo de tratamento que cada uma está seguindo. Portanto, informação sobre a sua resposta específica ao tratamento, somente poderá ser comunicada à senhora por ocasião do término da pesquisa.

A senhora deverá passar por consulta médica e responder às perguntas feitas pela pesquisadora sobre consumo de alimentos e saúde em geral, além de um controle de pressão arterial, tomada de alguns sinais vitais, e medidas de peso e altura em balança. No começo do estudo será feito um exame de densitometria óssea que permitirá conhecer o estado geral dos seus ossos, para o qual deverá permanecer deitada por ± 20 minutos. Este exame, parecido com exame de raios X, é indolor e com pouca radiação. Também serão coletadas 3 amostras de sangue para exames. A coleta de sangue, feita por enfermeira profissional, será necessária no momento do ingresso no estudo e as 12 e 24 semanas seguintes. Estes procedimentos serão feitos usando material descartável e seguindo todos os cuidados de higiene exigidos pelo Ministério da Saúde. Informamos que os resultados desta pesquisa permitirão que o profissional de saúde conheça mais a fundo a situação de seus ossos, e a medida em que a dieta pode contribuir para prevenir a perda de massa óssea.

Alertamos também que se a senhora não quiser participar do estudo, ou aceitar e, mais tarde desejar sair, por qualquer motivo, o atendimento médico normal do Ambulatório continuará, não havendo qualquer prejuízo para seu tratamento no Ambulatório de Menopausa.

Declaramos que os dados obtidos nesta pesquisa serão estritamente confidenciais, não sendo divulgados a outras pessoas ou entidades, salvo para efeitos de publicação científica, onde será preservada a privacidade das voluntárias.

Devido ao jejum de 12 horas que precederá a coleta de sangue e ao tempo gasto em cada visita, uma ajuda econômica para transporte e alimentação será fornecida por ocasião da visita.

Para qualquer dúvida que surgir, a pesquisadora coloca-se à disposição, e poderá ser encontrada a qualquer momento no telefone (19) 3254-0627. O Comitê de Ética também pode ser contatado pelo telefone (19) 3788-8936.

Ciente das informações acima, se a senhora concordar em participar voluntariamente da pesquisa em questão, assine abaixo.

Voluntária: _____

Idade _____ RG: _____ Prontuário: _____

Endereço: _____

Telefone de contato: _____

Assinatura da voluntária

Assinatura da pesquisadora: FLORENCIA CUNEO

Campinas, ____ de _____ de 2007

7-3 Anexo 3- Características do Hidrolisado de colágeno

COLAGENO HIDROGEL® B50

Produto Colágeno Hidrolisado Alimentício

É um produto proteico de coloração amarelo claro, obtido pela extração do colágeno hidrolizado, derivado de tecido animal, com sabor e odo característicos.

Descrição

Peso molecular: aprox. 3000 Da

Especificações

Físico Químico	Limites	Método
CROMO	<=2 ppm	FQ.26/01
CINZA	<=2,0 %	FQ.17/01
PEROXIDO DE HIDROGENIO	<=10 ppm	FQ.23/01
CONDUTIVIDADE	<=1,000 mS/cm	FQ.10/01
DIOXIDO DE ENXOFRE-AFNOR	<=40 ppm	FQ.24/01
ARSENICO	<=0,8 ppm	ATOMIC ABSOR.
CHUMBO	<=1,5 ppm	ATOMIC ABSOR.
METAIS PESADOS	<=20 ppm	FQ.34/01
ZINCO	<=30 ppm	ATOMIC ABSOR.
CADMIO	<=0,5 ppm	ATOMIC ABSOR.
UMIDADE	3 - 8 %	FQ.05/01
PROTEINA	90 - 95 %	FQ.40/01
pH	(6,67%) 5,0 - 6,0	FQ.09/01
VISCOSIDADE	(20%) 40 - 50	mPs FQ.02/09
GRANULOMETRIA	=60 Mesh(ASTM)	FQ.06/01
FERRO	<=30 ppm	ATOMIC ABSOR.

Microbiológico	Limites	Método
CONTAGEM TOTAL	<=1000/1g	MB.02/01
COLIFORMES	45,5°C =A/10g	MB.03/01
E.COLI	=A/10g	MB.03/01
SALMONELLA sp	=A/25g	MB.10/01
ESPOROS SULFITO REDUTOR	<=10/1g	MB.05/01

Armazenagem Sob armazenamento em local fresco e seco, o produto mantém suas propriedades por um período de dois anos.

Aplicação O colágeno hidrolisado HIDROGEL® B50 pode ser usado em barras de cereais, confeitos drageados e alimentos protéicos para atletas (aminoácido líquido).

7.4 Anexo 4. Ficha clínica e de coleta de dados.

Potencial terapêutico do colágeno hidrolisado alimentar em mulheres com osteopenia pós-menopausa

Nome: _____

.....
..

Nº estudo: 00

Grupo: 0A 0B

Nº prontuário: 00000000-0

Tempo 0

Data: 00/00/00

Idade: 00anos

UM: 000meses

Cor: 0 branca 0 não branca

Fraturas traumáticas: 0sim 0não

Fraturas patológicas: 0sim 0não

Tabagismo: 0sim 0não 0cigarros/dia

Alcoolismo: 0sim 0não 0doses/dia

Exame clínica:

Altura: 000cm

Peso: 000kg

PA: 00 mmHg X 000mmHg

Resultados de exames:

Osteoporose 0sim

Osteopenia 0sim

FSH: 00UI/l

P (sérico): 0,0mg/dl

Ca 24h: 000 mg/dia

Ca sérico: 000mg/dl

FAI total: 000U/L

Creatinina: 0,0 mg/dl

CTX: 0,000ng/ml

FALOS: 00,0U/l

Oscal: 0,00ng/ml

Comentários relacionados a dores ósseas ou articulares:

Consumo de soja ou produtos a base de soja:

Tempo 1: (Semana 6)

Data: / /

Aderência ao tratamento:

Suspendeu o tratamento: não sim suspensão: dias

O produto que esta sendo fornecido resulta de sabor:

- Gostoso
- Agradável
- Pouco agradável
- Desagradável

O seguimento do tratamento está sendo:

- fácil
- moderadamente difícil
- difícil Porque razão?.....

Efeitos adversos:

Período de ocorrência de eventos adversos:.....

Sintoma	Sinais			Relação com o tratamento				
	Leve	Moderado	Severo	Nenhuma	Improvável	Possível	Provável	Moderado
Dispepsia								
Náuseas								
Vômitos								
Diarréia								
Constipação								
Outros:								

Comentários relacionados a dores ósseas ou articulares:

Consumo de soja ou produtos a base de soja:

Tempo 2 (12 semanas)

Data: / /

Consumo de supl. de minerais, vitaminas flavonoides, Ca ou outros?: sim não

Qual?.....Dose/dia.....Tempo: ⊃dias.....

Usou drogas irritantes gastrintestinais ⊃sim ⊃não

Qual?..... Dose/dia.....Tempo: ⊃dias:

Uso de outras drogas: ⊃sim ⊃não

Qual?..... Dose/dia.....Tempo: ⊃dias.....

Álcool: dose/dia

Cigarros: ⊃⊃ u/dia

Aderência ao tratamento:

Suspendeu o tratamento: ⊃não ⊃sim suspensão: ⊃⊃dias

O produto que esta sendo fornecido resulta de sabor:

- Gostoso⊃
- Agradável⊃
- Pouco agradável⊃
- Desagradável ⊃

O seguimento do tratamento está sendo:

- fácil ⊃
- moderadamente difícil ⊃
- difícil ⊃ Porque razão?.....

Efeitos adversos:

Período de ocorrência de eventos adversos:.....

Sintoma	Sinais			Relação com o tratamento				
	Leve	Moderado	Severo	Nenhuma	Improvável	Possível	Provável	Moderado
Dispepsia								
Náuseas								
Vômitos								
Diarréia								
Constipação								
Outros:								

Comentários relacionados a dores ósseas ou articulares:

Consumo de soja ou produtos a base de soja:

Exame clínica:

Peso: 33kg

PA: 33 mmHg X 33mmHg

Resultados de exames:

CTX: 3,33ng/ml

FALOS: 3,3U/l

Oscal: 3,33ng/ml

Consumo de nutrientes:

Tempo 3 (18 semanas)

Data: 33/33/3333

Aderência ao tratamento:

Suspendeu o tratamento: não sim suspensão: 33dias

O produto que esta sendo fornecido resulta de sabor:

Gostoso

Agradável

Pouco agradável

Desagradável

O seguimento do tratamento está sendo:

fácil

moderadamente difícil

difícil Porque razão?.....

Efeitos adversos:

Período de ocorrência de eventos adversos:.....

Sintoma	Sinais			Relação com o tratamento				
	Leve	Moderado	Severo	Nenhuma	Improvável	Possível	Provável	Moderado
Dispepsia								
Náuseas								
Vômitos								
Diarréia								
Constipação								
Outros:								

Comentários relacionados a dores ósseas ou articulares:

Consumo de soja ou produtos a base de soja:

Tempo 4 (24 semanas) Data: / /

Consumo de supl. de minerais, vitaminas flavonoides, Ca ou outros?: sim não

Qual?.....Dose/dia.....Tempo: dias.....

Usou drogas irritantes gastrintestinais sim não

Qual?..... Dose/dia.....Tempo. dias:

Uso de outras drogas: sim não

Qual?..... Dose/dia.....Tempo: dias.....

Álcool: dose/dia

Cigarros: u/dia

Aderência ao tratamento:

Suspendeu o tratamento: não sim suspensão: dias

O produto que esta sendo fornecido resulta de sabor:

- Gostoso
- Agradável
- Pouco agradável
- Desagradável

O seguimento do tratamento está sendo:

- fácil
- moderadamente difícil
- difícil Porque razão?.....

Efeitos adversos:

Período de ocorrência de eventos adversos:.....

Sintoma	Sinais			Relação com o tratamento				
	Leve	Moderado	Severo	Nenhuma	Improvável	Possível	Provável	Moderado
Dispepsia								
Náuseas								
Vômitos								
Diarréia								
Constipação								
Outros:								

Comentários relacionados a dores ósseas ou articulares:

Consumo de soja ou produtos a base de soja:

Exame clínica:

Peso: 66kg

PA: 120 mmHg X 80 mmHg

Resultados de exames:

CTX: 0,00 ng/ml

FALOS: 0,0 U/l

Oscal: 0,00 ng/ml

7- 5 Anexo 5 Ficha para o registro do consumo de nutrientes R24hs

Potencial terapêutico do colágeno hidrolisado alimentar em mulheres com osteopenia e osteoporose pós-menopausa

Nome: _____

.....

..

Nº estudo: 22

Grupo: 2A 2B

Nº prontuário: 22222222-2

Tempo 0

Data: 22/22/2222

Alimentos e preparações consumidas as últimas 24 horas	medida caseira	(g)	Ca (mg)	Sódio (mg)	Cafeína (mg)	Mg (mcg)	Fitatos (mg)	Prot.(g)	Fibra al. (g)
16.									
17.									
18.									
19.									
20.									
21.									
22.									
23.									
24.									
25.									
26.									
27.									
28.									
29.									

7-6 Anexo 6

Variável	Grupo A			Grupo B			Valor-p		
	n	média	desvio-padrão	n	média	desvio-padrão			
idade anos	35	56,8	4,81	58	36	57,97	4,86	58	0,3075
IUM anos*	35	9,66	6,45	9	36	11,28	4,24	10,5	0,2172
alcohol doses/dia	35	0,11	0,47	0	36	0,22	1,02	0	0,6985
Tscore L1-L4 t-score	35	-1,85	0,43	-1,8	35	-1,94	0,42	-2	0,3848
g/cm L1-L4 g/cm*	35	0,94	0,06	0,95	35	0,94	0,06	0,94	0,9408
T-score colo t-score	35	-0,96	0,8	-1,1	35	-0,9	1,03	-1,1	0,9860
g/cm colo g/cm	35	0,85	0,09	0,85	35	0,85	0,1	0,85	0,9813
FSH UI/ml	35	65,9	29,32	59	35	58,47	25,71	52	0,1173
Psérico mg/dl	35	3,74	0,45	3,7	35	4,91	6,11	3,9	0,0410

teste de Mann-Whitney

*teste T de Student

Descrição da amostra - médias encontradas - e comparação por grupo e tempo

Variável	Grupo A				Grupo B				Valor-p1	Valor-p2
	n	média	desvio-padrão	mediana	n	média	desvio-padrão	mediana		
CTX									< 0.0001	0,1224
ctx 1 ng/mL	35	0,47	0,20	0,40	36	0,40	0,15	0,37		
ctx 2 ng/mL	35	0,55	0,25	0,50	36	0,46	0,21	0,46		
ctx 3 ng/mL	33	0,57	0,24	0,52	35	0,48	0,19	0,43		
FALOS									0,1072	0,0775
falos 1 U/L	31	32,44	13,28	29,30	34	30,21	9,06	30,45		
falos 2 U/L	35	31,78	9,44	31,00	36	29,18	8,97	27,10		
falos 3 U/L	33	32,05	10,68	30,40	35	26,22	7,28	26,40		
OSTEOCAL									0,0019	0,2538
osteocal 1 ng/mL	30	28,10	11,04	26,00	34	24,86	5,76	23,40		
osteocal 2 ng/mL	35	31,00	10,59	29,40	36	29,06	8,49	27,95		
osteocal 3 ng/mL	33	31,88	10,52	29,30	35	29,05	8,51	28,90		
Diastolica*									0,8719	0,4825
diastolica 1 mmHg	35	76,57	11,87	80,00	36	76,11	9,34	80,00		
diastólica 2 mmHg	35	76,00	9,76	80,00	36	77,08	10,58	80,00		
diastólica 3 mmHg	34	76,18	10,45	80,00	34	78,53	7,44	80,00		
Sistolica*									0,8758	0,3536
sistólica 1 mmHg	35	121,71	15,81	120,00	36	118,61	14,17	120,00		
sistólica 2 mmHg	35	121,43	14,38	120,00	36	122,78	15,42	120,00		
sistólica 3 mmHg	34	118,82	12,74	120,00	34	125,59	11,86	120,00		
IMC*									1,0000	0,1431
IMC1	34	66,71	12,19	65,30	35	62,63	14,90	65,00		
IMC2	34	66,71	12,19	65,30	35	62,63	14,90	65,00		
IMC3	34	66,71	12,19	65,30	35	62,63	14,90	65,00		

ANOVA para medidas repetidas

*ANOVA para medidas repetidas - Friedman (método não paramétrico)

valor-p1 - comparação do efeito do tempo

valor-p2 - efeito do

grupo

Comparação entre os momentos*

	CTX	OSTEOCAL
1 X 2	0,0983	0,0005
1 X 3	< 0.0001	0,0014
2 X 3	0,0388	0,8138

ANOVA para medidas repetidas - Estatística de Wilks

* somente para os com efeito significativo do tempo

7.7 - Anexo 7 - Frequência de consumo dos diferentes alimentos.

Alimento	N (registros)	Frequência relativa (%)*
1. arroz	71	100
2. cebola	71	100
3. alho	71	100
4. carne bovina	71	100
5. Infusão de café	71	100
6. óleo	69	97
7. feijão	67	94
8. pão francês	59	82
9. açúcar	59	82
10. leite	57	79
11. queijos	50	72
12. tomate	45	65
13. alface	44	63
14. banana	42	60
15. frango ou subprodutos industrializados	39	56
16. margarina	35	50
17. couve	35	50
18. soja ou derivados	29	42
19. laranja	26	37
20. batata	25	36
21. bolo	24	34
22. macarrão	24	34
23. cenoura	23	33
24. mamão	21	30
25. biscoitos	20	28
26. berinjela	19	27
27. carne de porco	18	26
28. frios e embutidos	18	26
29. maçã	17	24
30. abobrinha	15	21
31. pepino	16	23
32. refrigerante	15	21
33. peixes	14	20
34. ovo de galinha	14	20
35. purê de tomate industrial	14	20
36. pão integral	13	18
37. abacaxi	13	18
38. pêssego	13	18
39. azeite de oliva	13	18
40. mandioca	12	17

Alimento	N (registros)	Frequência relativa (%)* (n=71)
41. goiaba	12	17
42. milho, espiga ou industrial. em conserva	11	15
43. brócolis	10	14
44. doces ou geléias	10	14
45. chocolate	8	11
46. mexerica	8	11
47. manteiga	7	10
48. batata frita	7	10
49. pimentão	7	10
50. vagem	7	10
51. iogurte	7	10
52. chuchú	6	8
53. acerola	6	8
54. leite condensado	6	8
55. gelatina	6	8
56. uva	6	8
57. farinha de milho (polenta)	6	8
58. rabanete	5	7
59. melancia	5	7
60. beterraba	5	7
61. lasanha	4	5
62. farinha p/ farofa	4	5
63. granola	3	4
64. aveia em flocos	3	4
65. maionese	3	4
66. abóbora	3	4
67. pão de queijo	3	4
68. ervilha em conserva	3	4
69. palmito em conserva	2	2
70. abacate	2	2
71. rúcula	2	2
72. arroz integral	2	2
73. agrião	2	2
74. azeitona	2	2
75. castanhas de Pará	1	1
76. linhaça	1	1
77. lentilha	1	1
78. cocada	1	1
79. achocolatado	1	1
80. agrião	1	1
81. espinafre	1	1