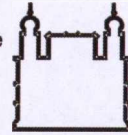




Ministério da Saúde



FIOCRUZ - BAHIA
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz



Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública

Dissertação de Mestrado

PREVALÊNCIA DE OSTEOPOROSE EM HOMENS EM UM SERVIÇO DE DENSITOMETRIA ÓSSEA NA CIDADE DE SALVADOR-BAHIA

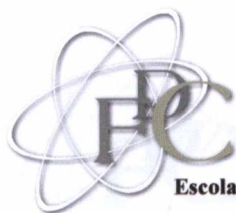
Ana Teresa Amoedo Medrado

13.8)



003020

**SALVADOR BAHIA
2004**



Fundação para
Desenvolvimento
das Ciências

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Ministério da Saúde



FIOCRUZ - BAHIA

**Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz**



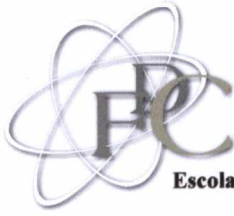
**Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública**

Dissertação de Mestrado

PREVALÊNCIA DE OSTEOPOROSE EM HOMENS EM UM SERVIÇO DE DENSITOMETRIA ÓSSEA NA CIDADE DE SALVADOR-BAHIA

Ana Teresa Amoedo Medrado

**SALVADOR – BAHIA
2004**



Fundação para
Desenvolvimento
das Ciências

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Ministério da Saúde



FIOCRUZ - BAHIA

**Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz**



**Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública**

PREVALÊNCIA DE OSTEOPOROSE EM HOMENS EM UM SERVIÇO DE DENSITOMETRIA ÓSSEA NA CIDADE DE SALVADOR -BAHIA

Dissertação apresentada à Pós-graduação de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e Fundação para o Desenvolvimento das Ciências, como parte dos requisitos à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Autor:

Ana Teresa Amoedo Medrado

Orientador:

Dra. Maria Márcilio Rabelo

Professores Colaboradores:

Dr. Mittermayer Barreto Santiago

Dr. Carlos Maurício Cardeal Mendes

SALVADOR – BAHIA

2004



FICHA CATALOGRÁFICA

M488

MEDRADO, Ana Teresa Amoedo.

Prevalência de osteoporose em homens em um serviço de densitometria óssea na cidade de Salvador-Ba./Ana Teresa Amoedo Medrado;
Orientadora: Maria Marcílio Rabelo. Salvador: A.T.A.M., 2004.

132 f.

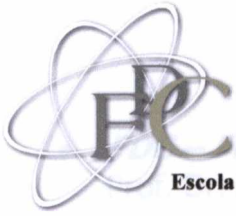
Dissertação de Mestrado – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública -
Fundação para o Desenvolvimento das Ciências. Pós-graduação em Medicina
Interna.

1. Osteoporose masculina 2.Densitometria óssea 3. Salvador-Ba

I. Rabelo, Maria Marcílio. II. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.
II. Título.

CDU 616.71-007.234

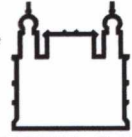
Pos-Graduação em Medicina Interna
Mestrado e Doutorado



Fundação para
Desenvolvimento
das Ciências

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Coordenadora

Ministério da Saúde



FIOCRUZ - BAHIA

Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz



Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública

FIOCRUZ - Bahia - Fundação Oswaldo Cruz -
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz
Rua Pasteur, 304 - Vila Zelândia - Salvador - BA

FDMSP - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
Rua Manoel Luís de Carvalho, 100 - Salvador - BA

Pos-Graduação e Extensão

Prof.ª Maria Luísa Carvalho Soliani – Coordenadora

**PREVALÊNCIA DE OSTEOPOROSE EM HOMENS EM
UM SERVIÇO DE DENSITOMETRIA ÓSSEA NA
CIDADE DE SALVADOR -BAHIA**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna.

Salvador, 03 de Setembro de 2004.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Mittermayer Barreto Santiago

Prof. Dr. Luís Fernando Adan

Profa. Dra. Ana Claudia Rebouças Ramalho

Pós-Graduação em Medicina Interna Mestrado e Doutorado

- **FDC – Fundação para o Desenvolvimento das Ciências**
Prof. Dr. Humberto de Castro Lima – Coordenador geral
- **FIOCRUZ- Bahia - Fundação Oswaldo Cruz –
Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz**
Lain Carlos Pontes de Carvalho – Diretor
- **EBMSP - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública**
Profa. Maria Luísa Carvalho Soliani – Diretora
- **Pós-Graduação e Extensão**
Profa. Maria Luísa Carvalho Soliani – Coordenadora
- **Pós-Graduação em Medicina Interna**
Prof. Dr. Bernardo Galvão Castro Filho – Coordenador

Corpo Docente	
Carlos Alfredo Marcílio de Souza	Bernardo Galvão Castro Filho
Antônio de Sousa Andrade Filho	Maria Marcílio Rabelo
Armênio da Costa Guimarães	Mittermayer Galvão Reis
João Augusto Costa Lima	Nelson Fernandes Oliveira
Lain Pontes de Carvalho	Sérgio Marcos Arruda
Lucíola Maria Lopes Crisóstomo	Washington L. C. dos Santos
Maria Fernanda Rios Grassi	

"Não acredite em nada apenas por ter ouvido.

Não acredite nas tradições apenas por terem sido transmitidas através de inúmeras gerações.

Não acredite em nada apenas porque é dito e pregado por muitos.

Não acredite em nada apenas porque está escrito em livros religiosos.

Não acredite em nada apenas baseado na autoridade de um mestre ou um sábio.

Mas depois de muita observação e análise, quando chegar à conclusão de que algo é razoável, e que conduz à felicidade e ao benefício seu e de todos, então aceite, e viva à altura do ensinamento."

A minhas filhas Manuela,
Rafaela e meu bebê,

Minhas maiores realizações,
sem as quais todas as
outras não teriam sentido.

Pela compreensão nos
momentos de ausência.

Pelo carinho, ternura e
amor.

Dedico a vocês esta
vitória!

A meu marido Márcio,
Minha maior conquista no
mestrado.

Pelo incentivo, apoio e
muito amor.

Pelo exemplo de ética e
dedicação.

Por me fazer querer ser uma
pessoa melhor!

A meus pais Manuel e
Eloísa,

Maiores e melhores exemplos
da minha vida.

Vocês, que se doaram por
inteiro, renunciando aos
seus sonhos e iluminando
meus caminhos com amor e
dedicação.

Não há nada que possa
exprimir
a emoção de ser sua filha.

Esta vitória é nossa!

A minhas irmãs e meus
amigos,

Por estarem sempre
presentes na minha vida
e torná-la mais feliz.

AGRADECIMENTOS

- **Prof. Dr. Carlos Marcílio**, por ter confiado em mim e pelo exemplo de médico e educador.
- **Prof. Dr. Bernardo Galvão**, pelo carinho e pelo exemplo de médico e pesquisador.
- **Prof. Dr. João Francisco Marques Neto**, por ter me introduzido no mundo da osteoporose.
- **Profa. Dra. Maria Marcílio Rabelo**, pela orientação desta dissertação.
- **Prof. Dr. Mittermayer Santiago**, pelo exemplo como reumatologista e pesquisador, pela amizade, não somente na orientação desta dissertação, mas também na minha vida profissional.
- **Prof. Dr. Carlos Maurício Cardeal**, pelo exemplo de competência e humildade.
- **Profa. Dra. Lucíola Crisóstomo**, pelo carinho e orientação.
- **Prof. Dr. Humberto de Castro Lima**, coordenador geral da Fundação para o Desenvolvimento das Ciências.

- **Prof. Dr. Lain Carlos Pontes de Carvalho**, diretor da FIOCRUZ-Bahia.
- **Profa. Maria Luíza Carvalho Soliani**, diretora da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e Coordenadora do curso de Pós-graduação Extensão.
- **Sra. Lúcia Maria Nonato**, pelo carinho e amizade de todos os dias e pela ajuda e competência na realização das densitometrias.
- **Srta. Ilka Almeida e Sra. Patrícia Teixeira**, pela dedicação com o trabalho datilográfico.
- **Sras. Tereza, Vera e Karina**, funcionárias do mestrado, pela amizade e paciência.
- Aos **colegas do mestrado**, por todas as nossas conquistas.
- Aos **pacientes, funcionários, médicos e diretores da COT**, sem os quais não poderia ter realizado este estudo.
- A **Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública**, pelo apoio com professora.
- A todos que de alguma forma contribuíram para minha realização como ser humano e profissional.

Lista de Siglas e Abreviaturas

BGP	<i>Bone GLA-protein</i>
BMP	Proteína óssea morfogenética
BMU	<i>Basic multicellular units</i>
BSU	<i>Bone structural units</i>
BUA	<i>Broadband ultrasound</i>
CL	Coluna lombar
COT	Clinica Ortopédica e Traumatológica
CTX	Seqüência C-terminal do colágeno
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DMO	Densidade mineral óssea
DO	Densitometria óssea
DP	Desvio padrão
DPY	Desoxipiridinolina
DXA	Absorciometria por raios-X de dupla energia
ELISA	<i>Enzima-linked immunosorbent assay</i>
<i>et al.</i>	e outros autores
FA	Fatores associados
FE	Faixa etária
FP	Fêmur proximal
FR	Fatores de risco
G	Guanina
GLA	Ácido gamacarboxiglutâmico

IC	Intervalo de confiança
IGF	Fator de crescimento <i>insulina-like</i>
IL	Interleucina
IMME	Instituto de Medicina Especializada
IRMA	Ensaio imunorradiométrico
MO	Massa óssea
NTX	Seqüência N-terminal do colágeno
ODF	Fator de diferenciação osteoclástico
OE	Osteopenia
OGPL	<i>Osteoprotegerin ligand</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OP	Osteoporose
PTH	Paratormônio
PYR	Piridinolina
RIA	Radioimunoensaio
SOS	<i>Speed of sound</i>
TCQ	Tomografia computadorizada quantitativa
T	Tiamina
TGF	Fator transformador do crescimento
TRH	Terapia de reposição hormonal

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Comparação das idades dos pacientes com osteoporose em coluna lombar e fêmur proximal	81
Tabela 2.	Comparação das idades dos pacientes com osteopenia em coluna lombar e fêmur proximal	82
Tabela 3.	Distribuição dos pacientes de acordo com a faixa etária.	82
Tabela 4.	Prevalências de osteoporose em coluna lombar e/ou fêmur proximal, coluna lombar isolada, fêmur proximal isolado e osteopenia em coluna lombar e/ou fêmur proximal, coluna lombar isolada, fêmur proximal isolado.	83
Tabela 5.	Prevalências de osteoporose e osteopenia por faixa etária	83
Tabela 6.	Prevalência de fatores associados à osteoporose nos 283 pacientes.	84
Tabela 7.	Prevalência de osteoporose de acordo com fatores associados à osteoporose.	85
Tabela 8.	Prevalência de osteopenia de acordo com fatores associados à osteoporose	85
Tabela 9.	Prevalência de osteoporose em coluna lombar de acordo com fatores associados à osteoporose.....	86
Tabela 10.	Prevalência de osteoporose em fêmur proximal de acordo com fatores associados à osteoporose.....	87
Tabela 11.	Prevalência de osteopenia em coluna lombar de acordo com fatores associados à osteoporose.....	87
Tabela 12.	Prevalência de osteopenia em fêmur proximal de acordo com fatores associados à osteoporose.....	88
Tabela 13.	Associação de osteoporose em coluna lombar e fêmur proximal.	89

Tabela 14.	Associação de osteopenia em coluna lombar e fêmur proximal	89
Tabela 15.	Distribuição percentual dos fatores associados à osteoporose de acordo com a faixa etária nos 283 pacientes.....	90
Tabela 16.	Distribuição percentual dos fatores associados à osteoporose de acordo com a faixa etária em pacientes com osteoporose.....	90
Tabela 17.	Distribuição percentual dos fatores associados à osteoporose de acordo com a faixa etária em pacientes com osteopenia.....	90

Lista de Quadros

Quadro I. Risco de fratura de acordo com o gênero	14
Quadro II. Causas de osteoporose secundária	17
Quadro III. Fatores determinantes na perda de massa óssea no gênero masculino	27
Quadro IV . Fatores de risco clínicos para osteoporose.....	33
Quadro V. Marcadores de remodelação óssea	46

Sumário

Lista de Siglas e Abreviaturas	x
Lista de Tabelas.....	xii
Lista de Gráficos	xiii
1. INTRODUÇÃO.....	8
1.1 CONCEITO-OSTEOPOROSE.....	9
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	11
2.1 EPIDEMIOLOGIA.....	12
2.2 CLASSIFICAÇÃO.....	15
2.3 FISIOPATOLOGIA.....	18
2.3.1 A remodelação óssea normal	20
2.3.2 Nascimento dos osteoblastos e osteoclastos	22
2.3.3 Morte dos osteoblastos e osteoclastos por apoptose.....	23
2.3.4 Apoptose na remodelação óssea anormal	24
2.3.5 Pico e taxa de perda da massa óssea	25
2.4 FATORES DE RISCO	27
2.4.1 Fatores de risco para osteoporose masculina	33
2.5 QUADRO CLÍNICO.....	35
2.6 OSTEOPOROSE MASCULINA	36
2.7 DIAGNÓSTICO	43
2.7.1 Marcadores bioquímicos séricos e urinários.....	43
2.7.2 Remodelação óssea normal e seus marcadores.....	45
2.7.3 Marcadores genéticos.....	56
2.8 DENSITOMETRIA ÓSSEA	62

2.8.1	Considerações Gerais.....	62
2.8.2	Bases Técnicas.....	64
2.8.3	Indicações	65
2.8.4	Interpretação Clínica	68
3.	OBJETIVOS.....	70
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL	71
3.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	71
4.	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	72
5.	CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS.....	74
5.1	MODELO DO ESTUDO	75
5.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO	75
5.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	75
5.4	DELINEAMENTO DO ESTUDO	75
5.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	78
5.6	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	79
6.	RESULTADOS	80
6.1	DADOS DA AMOSTRA.....	81
6.3	ANÁLISES DE ASSOCIAÇÕES	88
7.	DISCUSSÃO	92
12.	CONCLUSÕES	103
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	105
	ANEXOS	129

RESUMO

A osteoporose (OP) é uma das doenças osteometabólicas mais importantes da atualidade, sendo reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um significativo problema de saúde pública. Com o aumento da expectativa de vida, observado no último século, sua incidência e prevalência têm aumentado consideravelmente.

A OP é mais freqüente nas mulheres, mas também ocorre em homens, sendo estes responsáveis por 20% dos casos. Contudo esta doença apresenta distribuição diferente entre os gêneros. A OP masculina apresenta um padrão distinto de prevalência em relação à faixa etária (bimodal), maior prevalência de OP secundária e taxas mais altas de morbimortalidade.

Objetivos - Avaliar a prevalência de OP e osteopenia (OE) masculina em um serviço de densitometria óssea na cidade de Salvador-Bahia, bem como identificar os prováveis fatores associados a esta doença.

Material e métodos - Foram avaliados questionários padrão de um serviço de densitometria óssea (DO) na cidade de Salvador-Bahia, no período de março de 1998 a dezembro de 2002, e selecionados pacientes que preenchiam os critérios de inclusão. A avaliação foi feita com ficha protocolo contendo dados de identificação, dados do exame de densitometria óssea e fatores associados (FA) à OP (tabagismo, sedentarismo, ingestão de café, uso de corticosteróides, ingestão de bebidas alcoólicas, dieta pobre em cálcio,

história familiar de OP, uso de quimioterapia antineoplásica, uso de hormônio tireoidiano, história de transplante renal, diagnóstico de *diabetes mellitus*, artrite reumatóide, espondilite anquilosante e história de cirurgia do trato digestivo).

Na análise estatística, foram calculadas medidas de ocorrência epidemiológica, prevalência de OP e OE e prevalência de FA à OP. Para medida de associação epidemiológica, calculou-se a razão de prevalências com intervalo de confiança (IC) de 95%. Também foram utilizados testes para comparação de médias de idade e associação de OP e OE em coluna lombar (CL) e fêmur proximal (FP).

Resultados - Foram selecionados 283 pacientes com média de idade de 63,62 anos e desvio padrão de 12,89 anos. Os pacientes foram agrupados de acordo com a faixa etária (FE) de 20 a 39 anos, 40 a 59 anos e acima de 60 anos, sendo que este último grupo englobou 65,37% dos pacientes. A prevalência de OP foi de 29,68% e, de OE, de 57,60%. Em relação à FE, a prevalência de OP apresentou um padrão bimodal, com o primeiro pico no grupo de 20 a 39 anos (30%) e, o segundo, no grupo com mais de 60 anos (35,14%). A prevalência de OE em relação à FE apresentou uma tendência crescente com a idade. A prevalência dos FA à OP nos pacientes com OP revelou o uso de corticosteróides e o sedentarismo, como os mais frequentes, e a ingestão de café, como o menos frequente. Houve uma associação significativa entre a presença de OP em CL e FP, simultaneamente.

Conclusões – A pesquisa de OP através das DO, nesta amostra, é menos freqüente nos homens do que em mulheres. A prevalência de OP masculina em um serviço de DO na cidade de Salvador-Bahia foi maior que a descrita na literatura. A prevalência de OE, nesta amostra, foi maior do que a prevalência de OP. A idade avançada foi um fator de risco importante para a presença de OP. A prevalência de OP no homem obedeceu a um padrão bimodal em relação à idade, com um pico no grupo de 20 a 39 anos e outro no grupo acima de 60 anos, semelhante à literatura. Nesta amostra, o uso de corticosteróides e o sedentarismo foram os FA à OP mais freqüentes nos pacientes com OP, e a ingestão de café, o menos freqüente.

Palavras-chave: Osteoporose masculina, densitometria óssea e Salvador-Bahia.

ABSTRACT

The Osteoporosis is one of the most important rheumatic diseases; it is recognized by the World Health Organization like a serious problem about the general public health. As the expectation of life is increasing, the number of cases and its prevalence is growing seriously since the last century. The osteoporosis often appears in female, talking about its majority. However it appears in males as well: 20% of the cases. Although this disease contains a different distribution among males and females, the male osteoporosis brings a different standard. This standard is related to the age (bimodal). It brings great prevalence of secondary osteoporosis and there are high taxes of morbid mortality. OBJECTIVES – Evaluating the prevalence of osteoporosis and the prevalence of osteopenia in male in a service of bone densitometry in Salvador City-Bahia, as well as identifying the probably factors that can be associated with this disease. METHODS – Standard questioners of a bone densitometry service were analyzed in Salvador city during the months of march, 1998 and december, 2002. The patients were selected according the including criteria. The evaluation was done with a file card which contained identification database, exams of bone densitometry databases and factors which could be associated to osteoporosis (use of corticoids, smoking, sedentary life, use of coffee, excess alcohol, familiar cases osteoporosis history, chemotherapy, thyroids hormones using, renal transplant history, diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and gastrointestinal disease and surgeries history). The statistic analyses were calculated since a measure of epidemiological occurrence, osteoporosis prevalence, osteopenia prevalence with factors related to osteoporosis. The epidemiological association was measured by calculating the fraction of prevalence. It was considered a trustiness interval of 95%. Comparing averages tests were used to compare age's averages and spine osteoporosis/osteopenia associations, as well as proximal femur

osteoporosis/osteopenia associations. RESULTS - 283 patients about 63,62 years old were selected. The standard deviate was about 12,89 years. The patients were grouped together according the age from 20 to 39 years old; from 40 to 59 years and over 60 years. The group over 60 was considered as 65,37% of patients. The osteoporosis prevalence was 29,68% and osteopenia 57,60%. According to the age, the osteoporosis prevalence presented a bimodal standard: the first peak in the group from 20 years (30%) and the second peak in the group of over 60 (35,14%). The osteopenia prevalence according to the age presented an increasing tendency. The relation between factors related and osteoporosis prevalence according to osteoporosis patients reveal the use of corticosteroids and sedentary life was commons factors. Use of coffee was the less often. It was observed a significant association between the osteoporosis presence in vertebral and hip, together. CONCLUSIONS - The osteoporosis search through the bone densitometry, in this sample, is less often in men comparing to woman cases. The male osteoporosis prevalence in a service of bone densitometry Salvador-city was bigger than that one described in literature. The osteopenia prevalence, in this sample, was bigger than the osteoporosis prevalence. Old ages was an important risk considering the osteoporosis presence. The osteoporosis male prevalence followed a bimodal standard according to the age, having a 20 years group peak and another peak in the group over 60 years, as presented in literature. In this sample, corticosteroids using and sedentary life were very often considering the relation between factors related and osteoporosis prevalence according to osteoporosis patients. Use of coffee was the less often.

Key-word: male osteoporosis, bone densitometry and Salvador - Bahia

1. **INTRODUÇÃO**

As doenças crônicas e degenerativas do aparelho locomotor representam importante papel na definição da qualidade de vida do indivíduo, principalmente na terceira idade, quando surgem doenças como osteoporose (OP) a qual, pela alta freqüência na população, evolução incapacitante, eventualmente letal e de grande impacto socioeconômico, ganha enorme importância clínica.

O termo osteoporose foi usado pela primeira vez no século XIX, na França e Alemanha, para descrever achados histológicos ósseos de um ser humano idoso, enfatizando sua aparente porosidade (Szejnfeld, V. L. 2000).

Devido ao grande avanço que vem ocorrendo nas técnicas diagnósticas e estratégias efetivas para a prevenção e o tratamento da OP, houve um aumento abrupto do interesse por esta doença na última década, especialmente em mulheres, contudo vem crescendo a importância dada a esta doença no gênero masculino.

1.1 CONCEITO-OSTEOPOROSE

A osteoporose é definida como uma doença osteometabólica, caracterizada pela diminuição da densidade mineral óssea (DMO), com deterioração da microarquitetura óssea, levando a um aumento da fragilidade esquelética e aumento do risco de fraturas (Kanis, J. A. 1994).

O conceito desta doença também passa pela definição de força óssea, com interação entre densidade óssea e qualidade óssea (N. I. H., 2001).

A definição de OP continua evoluindo conforme aumenta o entendimento das alterações ósseas e do mecanismo que geram esta doença.

2.

REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

Com o aumento da expectativa de vida observado no último século, tanto em países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento, a incidência, a prevalência da OP e seu custo para a sociedade estão aumentando consideravelmente. Estima-se que mais de 200 milhões de mulheres no mundo tenham OP e que o número de fraturas de quadril devido à OP, que ocorre a cada ano, irá passar de 1,66 milhões para 6,26 milhões em 2050 (Cooper, C. 1992 II).

Nos EUA, a OP é a maior ameaça para a saúde de 24 milhões de pessoas, 80% das quais são mulheres, sendo que 10 milhões já apresentam a doença que mata 37.500 pessoas por ano, decorrente de complicações posteriores à fratura (Ray, N. F. 1997).

A prevalência de fraturas osteoporóticas aumenta significativamente em mulheres após a menopausa. A perda de massa óssea (MO) é mais abrupta nos primeiros 10 anos de menopausa, declinando a partir desta fase. A frequência das fraturas aumenta especialmente com a idade, particularmente após os 70 anos (Nordin, B. E. C. 1987).

Este é um fenômeno de proporções mundiais, em que os países escandinavos apresentam a maior prevalência de fraturas osteoporóticas da Europa (Cooper, C. 1992 II).

A prevalência e a incidência de OP variam de acordo com alguns fatores de risco, especialmente gênero, raça e idade.

A partir dos 50 anos, 30% das mulheres e 13% dos homens poderão sofrer algum tipo de fratura por osteoporose ao longo da vida (Siddiqui, N. A. 1999).

No Brasil, na década de 90, as mulheres responderam por 55% da população acima de 60 anos de idade. De 1995 a 1999, nesta mesma faixa etária, a população masculina aumentou de 7,6% para 8,3% e a feminina de 9% para 9,8%. Considerando toda a população brasileira, os indivíduos brancos em 1999 representavam 54%, os morenos 39,9% e os negros 5,4%. No sul, está a maior proporção de brancos (83,6%) e na região centro-oeste existem 46,2% de brancos e 49,49% de morenos (Fernandes, I. C. 2002).

Estima-se que, no Brasil, cerca de 16 milhões de mulheres estão sob ameaça de OP, contudo não sabemos ao certo sua incidência em nosso país, seu custo real e suas conseqüências (Fernandes, I. C. 2002).

Nos EUA, cerca de 1,5 milhões de homens com idade acima de 65 anos têm OP e outros 3,5 milhões de homens apresentam risco de desenvolverem a doença (Siddiqui, N. A. 1999).

O risco de o indivíduo apresentar fratura ao longo da vida varia especialmente com o gênero (Quadro I) (Paula, A. P. 2000).

Quadro I . Risco de fratura de acordo com o gênero.

LOCAL	MULHERES	HOMENS
Quadril	17%	6%
Vértebra	16%	5%
Rádio distal	16%	2%

Os efeitos adversos destas fraturas incluem mortalidade, morbidade e custos elevados.

No futuro, com o envelhecimento das populações, provavelmente o número de indivíduos afetados aumentará. Nos homens, assim como nas mulheres, a incidência de fratura de fêmur cresce exponencialmente com a doença, embora este aumento comece a ocorrer aproximadamente 5 a 10 anos mais tarde (Paula, A. P. 2000).

No Brasil, a incidência da OP é similar, especialmente na população branca. Porém, devido à grande miscigenação da população brasileira, ocorre menor incidência de fraturas nos indivíduos da raça negra. Estima-se que a osteoporose atinja a cifra de 5,5 milhões de indivíduos. Podemos considerar que uma a cada cinco mulheres brasileiras acima de 50 anos será vítima de fratura osteoporótica (Pinto Neto, A. M. 2002).

Zerbini e colaboradores estudaram a DMO de 288 homens brasileiros e não encontraram diferenças significantes quando comparadas

com a população masculina da Europa e Estados Unidos (Zerbini, C. A. 2000).

A osteoporose masculina ganha magnitude à medida que mais dados surgem na literatura. Acima dos 60 anos de idade, os homens apresentam 25% de chance de fratura osteoporótica e, aos 90 anos, um em cada 6 terá uma fratura de fêmur (Nguyen, T. V. 1996). A prevalência da fratura vertebral ou de fêmur em homens idosos corresponde a aproximadamente um terço das fraturas que ocorrem nas mulheres, e a fratura de antebraço corresponde a um sexto (Melton, L. J. 3rd. 1998).

Por razões ainda desconhecidas, a mortalidade decorrente destas fraturas é maior nos homens do que nas mulheres (Diamond, T. H. 1997; Melton, L. J. 3rd. 1998; Kiebzak, G. M. 2002).

2.2. CLASSIFICAÇÃO

Historicamente, a OP evoluiu de uma situação, nos anos 60-70, quando conceitualmente significava um estado decorrente da deficiência estrogênica, ingestão baixa de cálcio e falta de exercício, para outra, nos anos 70-80, ao surgir o conceito funcional da enfermidade ligado ao desequilíbrio entre as ações do osteoclasto e do osteoblasto.

A revalorização do efeito muscular, produzindo moduladores da remodelação óssea, bem como a ampliação do conceito de osteoporose secundária, têm levado a uma tendência a se modificar a atual classificação da OP (Pereira, R. M. R. 2000).

Deste modo, a classificação de OP pós-menopausa e senil tende a ser substituída pelo conceito unitário de osteoporose - a síndrome osteoporótica - englobando uma melhor compreensão dos mecanismos de instalação da doença (Pereira, R. M. R. 2000).

Além da OP da pós-menopausa, diversas doenças e drogas também podem estar associadas à OP como hipercortisolismo endógeno e exógeno, hiperparatireoidismo primário e secundário, hipertireoidismo, acromegalia, neoplasias do sistema hematopoiético, cirrose biliar primária, doenças inflamatórias intestinais, doença celíaca, pós-gastrectomia, homocistinúria, hemocromatose, doenças reumáticas inflamatórias, entre outras (Cossermelli, W. 2000).

Nos homens, a presença de uma causa secundária de OP é mais freqüente (30% a 60%). Nas mulheres, na pós-menopausa, a presença de causa secundária é menos freqüente, embora deva ser sempre considerada (Paula, A. P. 2000).

A OP primária masculina parece ser diferente e geralmente apresenta grande relação com a idade. Anátomo-patologicamente, acredita-se que a OP masculina é resultado de um afinamento trabecular, mais do que uma destruição trabecular como nas mulheres (Licata, A. 2003).

Com o envelhecimento masculino, uma variedade de mudanças metabólicas e endócrinas ocorre no esqueleto, como a redução da produção de testosterona e do hormônio do crescimento, insuficiência da absorção de

cálcio e disfunção no metabolismo da vitamina D (Licata, A. 2003). Estes provavelmente são os responsáveis pelo desenvolvimento da OP masculina primária com o avançar da idade.

A osteoporose secundária masculina pode estar relacionada a diversas doenças e drogas, portanto devem ser exaustivamente pesquisadas na prática clínica diária (Quadro II) (Licata, A. 2003).

Quadro II. Causas de osteoporose secundária.

DROGAS	Álcool, anticonvulsivante, antigonadotrofinas, glicocorticóides, tiroxina, quimioterápicos e tabaco.
DOENÇAS ENDÓCRINAS	Acromegalia, hipercortisolismo, hiperparatireoidismo, hiperprolactinemia, hipertireoidismo e hipogonadismo.
DOENÇAS GASTROINTESTINAIS	Cirrose, doença inflamatória intestinal e mal absorção.
DOENÇAS GENÉTICAS E METABÓLICAS	Homocistinúria, hipofosfatemia, síndrome de Marfan, osteogênese imperfeita.
DOENÇAS HEMATOLÓGICAS	Anemia (deficiência de vitamina B12, talassemia), leucemia, mieloma múltiplo e gamopatias benignas.
DOENÇAS NEUROLÓGICAS	Atrofia muscular, paralisia e imobilização.
DOENÇAS PULMONARES	Fibrose cística e fibrose pulmonar idiopática.
DOENÇAS RENAIS	Insuficiência renal crônica, doença calculosa renal e tubulopatias perdedoras de minerais.
DOENÇA ÓSSEA DO TRANSPLANTE	Pulmão, fígado, coração e rim.

A diferenciação entre OP primária e secundária é especialmente importante no homem, pois influencia de forma direta a terapêutica da doença.

2.3 FISIOPATOLOGIA

Para o completo entendimento do mecanismo que leva à osteoporose, é necessário o conhecimento das etapas envolvidas no processo de remodelação óssea.

O osso é um tecido conectivo que possui três funções fundamentais: mecânica (sustentação do esqueleto), proteção (envolver órgãos nobres) e metabólica (homeostasia do cálcio) (Notelovitz, M. 1999).

A parte externa dos ossos é formada por uma camada grossa de tecido calcificado, conhecido como osso cortical. O espaço interno se preenche com uma rede de tecido trabeculado conhecido como osso trabecular (Notelovitz, M. 1999).

O osso cortical é responsável por 80% da massa óssea total (Notelovitz, M. 1999).

O osso trabecular forma os 20% do restante e, devido a sua estrutura lamelar, apresenta uma relação superfície/volume maior que o cortical (Szjenfeld, V. L. 2000).

O osso é formado por fibras colágenas em sua maioria tipo I e proteínas não colágenas. Cristais de hidroxiapatita são encontrados sobre e

entre as fibras colágenas, glicoproteínas e proteoglicanos. Essa orientação das fibras colágenas se alterna nos adultos, de camada em camada, dando ao osso uma estrutura lamelar (Szjenfeld, V. L. 2000).

Os osteoblastos são células de revestimento responsáveis pelos constituintes da matriz e se originam do tecido mesenquimal. São geralmente encontrados revestindo uma camada de matriz óssea ainda não calcificada (tecido osteóide), presente em um intervalo de tempo entre a formação da matriz e sua subsequente calcificação, que é em geral de 10 dias (Szjenfeld, V. L. 2000).

A membrana plasmática do osteoblasto é rica em fosfatase alcalina, onde também são encontrados, entre outros, receptores para o PTH, estrógeno e vitamina D3 (Szjenfeld, V. L. 2000).

Os osteoclastos são células de revestimento responsáveis pela reabsorção óssea. Sua região de contato com o osso é caracterizada por uma "borda em escova", profundamente ondulada, recoberta por proteínas contráteis, formando uma área de grande aderência para a reabsorção do osso. Nesta célula são encontrados, entre outros, receptores para a calcitonina e estrógeno (Szjenfeld, V. L. 2000).

A remodelação óssea ocorre na superfície dessas lamelas ósseas e, por essa razão, é muito mais rápida no osso trabecular, cerca de 4 a 8 vezes maior que o observado no osso cortical. Esta remodelação é a propriedade que explica como o esqueleto pode participar ativamente do

equilíbrio ácido-básico, fornecendo radicais necessários a homeostasia do organismo, além de explicar como os indivíduos ganham e perdem massa óssea em diferentes velocidades, nas diferentes fases da vida (Szjenfeld, V. L. 2000; Anijar, J. R. 2000).

2.3.1 A remodelação óssea normal

A remodelação óssea é realizada por grupos de osteoclastos e osteoblastos, formando temporariamente estruturas conhecidas como unidades básicas multicelulares (BMU - *Basic multicellular units*). A remodelação começa convertendo uma região inativa em um sítio de remodelação. Esta fase, chamada de ativação, envolve proliferação de novos vasos sanguíneos necessários para conduzirem as células de reabsorção. Após o osteoclasto fazer uma cavidade, deve ser retirado e reposicionado em novo sítio de ação. O osteoblasto é recrutado imediatamente após a remoção do osteoclasto para preenchimento da cavidade deixada pelo mesmo. Estes eventos ocorrem concomitantemente em uma BMU e a formação ocorre enquanto a reabsorção vai avançando. O intervalo entre o fim da reabsorção e o começo da formação óssea é a fase reversa, quando o osso velho é recoberto por uma fina camada de substância composta de colágeno e matriz rica em proteoglicanos, glicoproteínas e ácido fosfático para os osteoblastos se fixarem. Novos osteoblastos juntam-se apenas aos sítios onde os osteoclastos recentemente atuaram, fenômeno chamado de acoplamento (Weinstein, R. S. 2000).

A chegada de osteoblastos no lugar certo, no tempo certo e em quantidade suficiente é resultado da produção simultânea de osteoblastos e osteoclastos na medula óssea e da liberação de substâncias osteotrópicas do osso reabsorvido. Durante os seis a nove meses da duração de uma BMU, a curta vida dos osteoclastos e osteoblastos requer renovação contínua, mantendo sempre a mesma relação espacial entre as diversas BMU (Weinstein, R. S. 2000).

O esqueleto adulto, que contém aproximadamente 35 milhões de unidades de estruturas ósseas (BSU – *Bone structural units*), estruturas prévias a BMU, é completamente regenerado a cada 10 anos (Parfitt, A. M. 1998). A cada ano, três a quatro milhões da BMU são iniciadas e 1 milhão está atuando continuamente (Parfitt, A. M. 1994). Isto significa a reposição de 0,027% por dia e uma nova BMU a cada 7 segundos. Existem diferenças regionais quanto à ação das BMU. Regiões contendo medula amarela são remodeladas a cada 20 anos, enquanto áreas contendo medula vermelha (hematopoiética) são remodeladas a cada três anos (Weinstein, R. S. 2000).

A cada momento, cerca de 30% da massa óssea de cada um dos 206 ossos do esqueleto humano está sendo continuamente renovada, sem prejuízo para massa óssea total. Existem verdadeiros ecossistemas ósseos, que se caracterizam pelas inter-relações entre os osteoclastos e osteoblastos, através de mensageiros localmente produzidos, denominados citocinas. Reconhecidamente interferentes nas funções das células ósseas, destacam-

se: interleucinas (IL) IL-1, IL-3, IL-6, IL-18, prostaglandinas, fatores de crescimento *insulina-like*, fator de necrose tumoral e "*Transforming Growth Factor-Beta*" (Szjenfeld, V. L. 2000).

2.3.2 Nascimento dos osteoblastos e osteoclastos

Osteoblastos e osteoclastos são derivados de precursores da medula óssea. Os precursores dos osteoblastos são células de origem mesenquimatosa, presumivelmente presentes nas áreas vermelhas e amarelas, que produzem ainda os condrócitos, miócitos, fibroblastos, adipócitos e células necessárias a hematopoiese (Triffitt, J. T. 1996). Os precursores dos osteoclastos são células hematopoiéticas da linhagem macrófago – monócitos (Manolagas, S. C. 1995).

O início do processo provavelmente ocorre pelas proteínas ósseas morfogenéticas (BMP), membros da superfamília dos fatores transformadores do crescimento-beta (TGF-Beta), que estão envolvidos na formação óssea durante a embriogênese, na cura das fraturas e podem induzir formação óssea ectópica. BMP 2, BMP 4 e seus receptores não estão apenas associados com organogênese e reparos, mas também são necessários para a formação dos osteoblastos e osteoclastos (Abe, E. 2000).

A base molecular da dependência da osteoclastogênese pelos precursores dos osteoblastos foi recentemente descoberta com a identificação do RANK ligand (receptor activator of NF – kB), expressado pelas células pré-osteoblásticas (Lacey, D. L. 1998). O RANK ligand também é conhecido como fator de diferenciação osteoclástico (ODF) ou osteoprotegerin ligand (OGPL).

A necessidade absoluta da presença deste fator na osteoclastogênese já foi comprovada em vários estudos (O'Brien, C. A. 1998). Sua ausência resulta em osteopetrose, enquanto sua administração leva a hipercalcemia, aumento da remodelação óssea e perda de massa óssea (Boyle, W. L. 1998).

2.3.3 Morte dos osteoblastos e osteoclastos por apoptose

Renovação celular e morte celular parecem ser contraditórias, porém estão muito relacionadas nos tecidos ósseos. Após o osteoclasto cessar a reabsorção óssea, ele morre por apoptose e é rapidamente retirado por fagocitose, no início da fase reserva (Baron, R. 1988; Hughes, D. E. 1997). Conforme os osteoblastos completam sua síntese da matriz óssea e saem da linha de formação, eles vão sendo achatados. Alguns se transformaram em células de revestimento e outros em osteócitos, mas a maioria morre por apoptose e serve para cobrir a erosão da reabsorção (Jilka, R. L. 1998 I; Weinstein, R. S. 1998). Estes osteoblastos que se tornaram osteócitos mantêm comunicação com osteoblastos da superfície e com as células de revestimento. Os sistemas osteócitos-canalicular formam uma rede sincicial com a área superficial e esta rede provavelmente torna-se o receptor que detecta pressões externas, microlesões e porções envelhecidas ou frágeis dos cristais de hidroxiapatita, para enviar as mensagens que dão início à ativação da remodelação óssea (Dunstan, C. R. 1990).

A demonstração de que apenas pequenas alteração na apoptose em um tecido particular, pode representar enorme proporção de células destinadas à morte, pode significar que pequenas mudanças na apoptose

dos osteoblastos resultarão em grandes mudanças na formação óssea (Jilka, R. L 1998 I).

2.3.4 Apoptose na remodelação óssea anormal

A osteoporose é caracterizada por baixa massa óssea e micro-arquitetura óssea deteriorada no esqueleto, seguida de risco aumentado para fraturas aos mínimos traumas. A osteoporose da pós-menopausa é a forma mais comum da doença. A perda do estrogênio rompe a regulação local das citocinas na medula óssea, provocando aumento inapropriado da remodelação óssea necessária para corrigir pequenos danos ou substituir antigas BMU. O aumento na produção de citocinas como interleucina-1 e interleucina-6, que ocorre com a queda dos níveis de estrogênio, eleva o número de osteoblastos e osteoclastos, aumentando a frequência de ativação (Jilka, R. L. 1998 II) além de ocorrer uma escavação mais profunda que a normal, levando à perda de massa óssea, isto porque os osteoblastos não conseguem formar matriz óssea no mesmo ritmo. Desta maneira, a deficiência estrogênica retira elementos importantes da massa óssea e os elementos restantes estão mais separados e menos firmemente ligados. A erosão mais profunda ocorre devido à carência estrogênica, uma vez que já foi demonstrada a capacidade do estrogênio em levar a apoptose dos osteoblastos (Weinstein, R. S. 2000).

A acelerada perda óssea que ocorre após a queda dos níveis de estrogênio deve-se não apenas ao aumento do número de osteoclastos e do tempo de vida, como também à prematura redução do número de horas

trabalhadas pelos osteoblastos. O aumento de osteócitos que sofre apoptose decorrente da queda estrogênica pode aumentar a fragilidade óssea (Hughes, D. E. 1996).

2.3.5 Pico e taxa de perda da massa óssea

Os dois maiores determinantes de risco para desenvolvimento da OP são:

- Pico da MO.
- Taxa de perda de MO.

O pico de MO se dá a partir de um determinado fator genético específico, fatores nutricionais e mecânicos, elaborando uma quantidade máxima de massa óssea. Por volta dos 15 anos as meninas já adquiriram cerca de 90% de massa óssea, completando seu desenvolvimento entre a 3ª ou 4ª décadas de vida (Notelovitz, M. 1999; Krabbe, S. 1984).

O pico de massa óssea do adulto normal resulta de um equilíbrio morfofuncional entre osteoclastos e osteoblastos. Por outro lado, a taxa de perda de massa óssea está relacionada a um desequilíbrio na estabilidade desse binômio.

No homem, a DMO aumenta de forma marcante durante a puberdade, em resposta à crescente produção de esteróides sexuais. O pico da densidade óssea da coluna ocorre por volta dos 20 anos, enquanto o pico da densidade óssea do rádio e fêmur ocorre mais tardiamente sendo que, no

decorrer da vida, o homem perde cerca de 30% do osso trabecular e 20% do cortical (Gilsanz, V. 1988; Theintz, G. 1992; Bonjour, J. P. 1991; Mazess, P. B. 1974).

Um fator importante para determinar o pico da MO é o tempo da puberdade. Nos homens com história de retardo da puberdade, a DMO está mais baixa do que nos homens normais (Finkelstein, J. S. 1992; Finkelstein, J. S. 1996).

A perda óssea pode começar na 4ª década de vida com as seguintes características:

- DMO do rádio proximal e distal começa a reduzir numa taxa de aproximadamente 1% ao ano (Orwoll, E. S. 1990 II).
- DMO da coluna reduz mais rapidamente (Orwoll, E. S. 1990 II; Meier, D. E. 1984; Jones, G. 1994).
- DMO do fêmur também reduz e a taxa de perda óssea pode ser acelerada com a idade (Orwoll, E. S. 1990 I; Jones, G. 1994).

Muitos fatores podem ser determinantes na perda de massa óssea no gênero masculino, sendo os principais descritos no quadro III:

Quadro III – Fatores determinantes na perda de massa óssea no gênero masculino.

Fatores genéticos	(Licata, A. 2003; Snow-Harter, C. 1992; Klein, R. F. 1994; Khosla, S. 2001; Slemenda, C. W. 1991)
Tabagismo	(Slemenda, C. W. 1994; Slemenda, C. W. 1992)
Uso de bebida alcoólica	(Slemenda, C. W. 1994)
Ingestão diária de cálcio reduzida	(Orwoll, E. S. 1990 I; Kelly, P. J. 1990; Wickham, C. A. 1989)
Sedentarismo	(Snow-Harter, C. 1992; Greendale, G. A. 1995; Klein, R. F. 1994; Jackson, J. A. 1990)
Produção de androgênio e estrogênio reduzida	(Slemenda, C. W. 1997; Khosla, S. 1998; Ongphiphadhanakul, B. 1998; Meier, D. E. 1987; Center, J. R. 1999; Greendale, G. A. 1997; Amin, S. 2000; Szulc, P. 2001; Khosla, S. 2001)

2.4 FATORES DE RISCO

Os fatores de risco (FR) oferecem ajuda limitada para o diagnóstico precoce da OP (Notelovitz, M. 1999). Os dois maiores determinantes de risco de desenvolver OP são a quantidade e a forma de redução da MO, determinantes que são influenciados por diversos fatores genéticos e ambientais. Os fatores genéticos respondem por aproximadamente 70% da etiologia, sendo 30% restantes decorrentes de causas externas (Iqbal, M. M. 2000). Uma vez que os FR podem influenciar negativamente a DMO, independentemente da idade, torna-se imperativo detectar os indivíduos sob maior risco de desenvolver perda de massa óssea e redução da formação óssea.

Alguns FR ganham maior importância e devem ser levados em consideração, quando analisamos prevenção e tratamento da OP.

GÊNERO - As mulheres estão mais sujeitas à OP do que os homens, devido ao menor pico de MO e a taxas maiores de perda, especialmente após a menopausa. Os FR que apresentam maior valor preditivo são idade de menopausa e tempo de pós-menopausa (Halbe, H. W. 1999). Riscos particulares apresentam aquelas mulheres com menopausa precoce, ooforectomia bilateral na pré-menopausa ou amenorréia secundária (Van Hemert, A. M. 1990).

ETNIA - A população negra apresenta uma MO 10% maior e uma menor incidência de OP do que a branca, especialmente no gênero feminino (Cummings, S. R. 1994). Os negros apresentam músculos e ossos maiores, perdem MO numa velocidade menor e apresentam níveis aumentados de calcitonina e menor perda urinária de cálcio, em relação aos brancos (Luckey, M. M. 1989; Ortiz, O. 1992).

BAIXO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL - Principalmente por uma menor massa óssea. A obesidade possui efeito na formação da massa óssea em resposta às cargas do sobrepeso. No entanto, os efeitos são mais complexos nas mulheres menopausadas, pelos altos níveis de

estrogênio, decorrentes da aromatização de androgênio em estrogênio no tecido adiposo (Slemenda, C. W. 1995).

TABAGISMO - O fumo leva à formação de um estrogênio biologicamente menos ativo, contribuindo para uma maior perda óssea e menopausa precoce (Slemenda, C. W. 1994; Hopper, J. L. 1994).

SEDENTARISMO - A atividade física é importante para a formação da massa óssea. O exercício aumenta o fluxo sanguíneo no osso, o que ajuda no processo de remodelação óssea, além dos estímulos mecânicos atuarem diretamente nos osteoblastos e osteoclastos (Alves, A. M. R. 1996).

MENOPAUSA - Durante toda a vida fértil da mulher, a presença dos hormônios femininos, principalmente estrogênio, mantém o metabolismo ósseo saudável e estimula uma remodelação óssea normal. Com a menopausa, acontece um desequilíbrio entre as atividades dos osteoblastos e osteoclastos, com predominância evidente da ação de reabsorção óssea, prevalecendo um estado de perda óssea. Os estrogênios protegem o osso contra a reabsorção, inibindo a ação do PTH e assegurando uma absorção intestinal adequada de cálcio (Notelovitz, M. 1987; Alves, A. M. R. 1996).

DIETA POBRE EM CÁLCIO - Uma ingestão adequada de cálcio é essencial para formação e manutenção do esqueleto. Uma dieta rica em cálcio é particularmente importante nas duas primeiras décadas da vida, período de formação do pico de massa óssea. Nas décadas subseqüentes, a ingestão de cálcio deve ser de aproximadamente 1000mg/dia (Notelovitz, M. 1999).

Estudos recentes demonstraram que o risco de fratura de fêmur é inversamente relacionado com cálcio dietético.

O efeito protetor do cálcio é provavelmente influenciado por (Notelovitz, M. 1999; Bronner, F. 2003):

- Idade na qual ocorre a ingestão adequada de cálcio e exposição a esta ingestão durante a vida.
- Um estado de vida satisfatório de estrogênio exógeno ou endógeno.

INGESTÃO DE CAFÉ - Existem controvérsias em relação ao efeito do café como fator de risco para osteoporose. Contudo, a literatura determina que o uso acima de 1000ml poderia induzir ao aumento da calciúria, causando impacto no balanço do cálcio. Por outro lado, o uso de duas xícaras de café ao dia não parece afetar este balanço (Cooper, C. 1992 I; Hasling, C. 1992).

USO CRÔNICO DE BEBIDA ALCOÓLICA - Induz à perda da massa óssea, pelo efeito tóxico direto do álcool sobre o tecido ósseo e por outros processos associados como desnutrição, alteração da função renal, déficit de vitamina D, hipogonadismo e hepatopatia crônica (Laitinen, K. 1991; De Marchi, S. 1993).

DIABETES MELLITUS - A OP, particularmente a cortical, tem sido relatada no diabetes e parece ter relação com a deficiência de insulina afetando a matriz protéica do osso. Estudos clínicos sugerem que o *diabetes mellitus* tipo I apresentaria moderada redução da massa óssea. No diabetes tipo II, o risco de perda de massa óssea não é tão claro como no tipo I. O mecanismo de osteoporose no diabético ainda não está completamente esclarecido e muitos estudos não comprovam relação consistente entre controle metabólico e DMO. Poucos estudos evidenciam redução da formação da MO no diabético. A microangiopatia do tecido osso também pode ser razão para osteopenia diabética, assim como a insulina e o fator de crescimento *insulina-like* (IGF-1 e IGF-2) influenciam o metabolismo ósseo. A diabetes tipo I, sendo um fenômeno auto-imune, no seu processo inflamatório poderia levar à perda óssea (Ziegler, R. 1992). Algumas

complicações do *diabetes mellitus* também podem contribuir para o desenvolvimento da osteoporose, como hipogonadismo. A retinopatia, neuropatia e angiopatia influenciam para o aumento de risco de fraturas, independente da massa óssea. Por outro lado o *diabetes mellitus* tipo II, pelo aumento de tecido adiposo, pode proteger contra perda da massa óssea. (Ziegler, R. 1992; Leidig - Bruckner, G. 2001).

USO DE ANTICONVULSIVANTES - Estas medicações podem reduzir a hidroxilação da vitamina D, reduzindo os níveis da substância ativa, diminuindo a absorção do cálcio (Messinger-Rapport, B. J. 2002).

USO DE GLICOCORTICÓIDES - O uso destas medicações pode inibir a secreção das gonadotrofinas e causar alterações na homeostasia de cálcio tanto a nível intestinal, renal como ósseo, além de inibir o osteoblasto (Morrison, D. 1994; MacAdams, M. R. 1986; Messinger-Rapport, B. J. 2002).

O Consenso Brasileiro de Osteoporose de 2002 relacionou os seguintes fatores de risco clínicos para osteoporose (Quadro IV) (Pinto Neto, A. M. 2002):

Quadro IV – Fatores de risco clínicos para osteoporose.

Fatores maiores	Fatores menores
<ul style="list-style-type: none"> • Gênero feminino • Baixa massa óssea • Fratura prévia • Raça asiática ou caucásica • Idade avançada • História materna de fratura de colo femoral e/ou osteoporose • Menopausa precoce não tratada • Tratamento com corticosteróides 	<ul style="list-style-type: none"> • Amenorréia primária ou secundária • Hipogonadismo primário ou secundário em homens • Perda de peso após 25 anos ou baixo índice de massa corporal • Tabagismo, alcoolismo e sedentarismo • Tratamento com drogas que induzem perda de MO (heparina, varfarina, anticonvulsivantes, lítio e metotrexate) • Imobilização prolongada • Dieta pobre em cálcio • Doenças que induzem à perda de massa óssea

2.4.1 Fatores de risco para osteoporose masculina

Os fatores de risco dos homens são similares aos das mulheres. Alguns estudos epidemiológicos sugerem que os fatores de risco para osteoporose masculina podem ser identificados em até 70% dos casos que apresentam fraturas, sendo os mais comuns o hipogonadismo, uso de corticosteróides, doenças gastrointestinais, deficiência de vitamina D, uso de anticonvulsivante e abuso de bebida alcoólica (Licata, A. 2003; Paula, A. P. 2000).

Hipogonadismo - É o fator de risco mais bem caracterizado em homens. Estudos seccionais demonstraram que a DMO está reduzida em homens com hipogonadismo primário

ou secundário, com retardo da puberdade e resistência ao androgênio (Stoch, S. A. 2001; Behre, H. M. 1997; Kelepouris, N. 1995; Diamond, T. 2001; Katznelson, L. 1996; Finkelstein, J. S. 1987; Finkelstein, J. S. 1989).

Hipoestrogenismo - O estrogênio é um importante determinante da DMO em homens, sendo demonstrada osteoporose em homens com resistência ao estrogênio causada por mutação com perda de função de gen do receptor do estrogênio (Slemenda, C. W. 1997; Szulc, P. 2001; Khosla, S. 2001).

Uso de glicocorticóides - Lidera a lista de drogas que causam osteoporose. Os corticosteróides sistêmicos assim como os inalatórios levam a efeitos no esqueleto. Doses excessivas destas drogas reduzem a absorção intestinal de cálcio, aumentam a atividade dos osteoclastos com aumento do "turnover" ósseo e reduzem a atividade dos osteoblastos (Paula, A. P. 2000; Francis, R. M. 1989; Daniel, T. B. 1996; Licata, A. 2003).

Uso de tabaco e álcool - Ambos são diretamente tóxicos ao esqueleto. O álcool reduz a atividade dos osteoblastos quando usado acima de 50 gramas ao dia (Klein, R. F. 1997; Slemenda, C. W. 1994; Licata, A. 2003).

Uso de anticonvulsivante - Reduz a absorção intestinal de cálcio (Licata, A. 2003; Gennari, C. 1998).

Kanis e colaboradores, através do estudo MEDOS que avaliou os fatores de risco para fratura de fêmur em homens do sudoeste europeu, concluíram que os fatores de risco são relativamente de baixa sensibilidade e especificidade para reproduzir o risco de fratura e que os fatores relacionados com estilo de vida estão associados a diferenças significativas no risco de fratura de fêmur (Kanis, J. A. 1999).

2.5 QUADRO CLÍNICO

A síndrome osteoporótica pode ser assintomática no início, quando a diminuição da MO ainda não é acentuada. À medida que a perda óssea aumenta surgem sinais e sintomas que variam de acordo com o sítio de fratura. Estas fraturas, tipicamente, ocorrem após trauma mínimo, geralmente durante alguma atividade cotidiana (Pereira, R. M. R. 2000).

A dor pode ser ao nível das vértebras osteoporóticas, aguda e mais evidente durante a defecação, tosse, riso ou movimentação. O paciente pode melhorar com simples analgésicos ou evoluir para quadros crônicos. Outro tipo de dor contínua se deve ao espasmo da musculatura paravertebral, localizada ao nível das vértebras colapsadas, iniciando ou piorando com os movimentos ou esforços. O paciente pode recuperar-se completamente entre 15 a 60 dias, ou permanecer com dorso-lombalgia crônica (Szejnfeld, V. L. 1995).

O progressivo achatamento das vértebras leva à perda de até 15 a 20 cm na estatura, cessando quando os arcos costais encontram-se com a crista íliaca. Neste estágio, instala-se a dor mecânica que cede com repouso e piora com movimentos. A atividade física e o bem-estar ficam limitados por causa da dor, da deformidade e da preocupação com a própria imagem. As fraturas vertebrais podem ser assintomáticas ou diagnosticadas casualmente por radiografias da coluna ou abdome. As fraturas de punho, colo de fêmur, úmero e gradeado costal normalmente decorrem de traumas e são mais facilmente identificadas (Szejnfeld, V. L. 1995).

No homem, o diagnóstico é usualmente realizado pela presença de fraturas com trauma mínimo e osteopenia detectada no estudo radiológico durante a avaliação da dor muscular esquelética (Licata, A. 2003).

2.6 OSTEOPOROSE MASCULINA

A osteoporose não é uma doença somente de mulheres. De fato, os homens correspondem a aproximadamente 20% dos casos e 25% das fraturas de fêmur (Licata, A. 2003).

Por outro lado, alguns estudos epidemiológicos demonstraram que até 1/3 das fraturas de fêmur ocorrem em homens e a incidência das fraturas vertebrais pode chegar a 50% da descrita em mulheres (Cooper, C. 1992 II; Cooper, C. 1992 III; Melton, L.J. 3rd. 1995; Bengner, V. 1988; Elffors, I. 1994). Alguns estudos mostram que a prevalência de fraturas

vertebrais é semelhante em ambos os gêneros, na ordem de 12% em indivíduos com idade superior a 50 anos (O'Neill, T. W. 1996). Estes resultados variam em função de critérios utilizados na definição deste tipo de fraturas e da idade. Sendo assim, seguindo os critérios de Eastell (Eastell, R. 1998), a prevalência da fratura vertebral seria de 20% em homens e mulheres com mais de 50 anos de idade e de 29% em homens com mais de 75 anos (Diaz-López, J. B. 2000).

A osteoporose masculina e feminina são diferentes. As conseqüências são piores nos homens do que nas mulheres. Comparando homens e mulheres com fraturas de fêmur, o gênero masculino possui taxas mais altas de mortalidade e morbidade, sendo que 30 a 50% morrem após um ano de fratura contra 20% das mulheres. Isto provavelmente deve-se a diversos fatores, especialmente uma maior ocorrência de complicações relacionadas às fraturas em homens do que em mulheres, pelas fraturas ocorrerem em pacientes mais idosos, com numerosos fatores de risco e com doenças preexistentes (Licata, A. 2003, Diamond, T. H. 1997).

A prevalência de OP masculina em relação à faixa etária apresenta um padrão distinto da OP feminina. Ocorre uma apresentação bimodal, com o primeiro pico em pacientes mais jovens, provavelmente pela presença de processos associados que levam à OP secundária mais precocemente, e o segundo numa faixa etária mais avançada relacionada à idade (Licata, A. 2003). Mesmo o quadro clínico sendo similar em ambos os gêneros, existem algumas características que diferenciam a osteoporose masculina, como a

maior frequência de OP secundária, ausência de critérios diagnósticos densitométricos revalidados para homens, frequência dos antecedentes traumáticos na origem das fraturas e ausência de estudos controlados que analisem o efeito do tratamento na prevenção da OP nestes pacientes, além de uma menor tendência a quedas no homem e uma expectativa de vida mais curta que nas mulheres. De todas, a diferença mais marcante é a presença de fatores relacionados à OP no homem sendo descrito em 25 a 78% dos casos (Peris, P. 1995 I; Baillie, S. P. 1992; Francis, R. M. 1989; Eastell, R. 1998; Kaufman, J. M. 2000).

As causas mais freqüentes são hipogonadismo, uso crônico e elevado do álcool e uso prolongado de glicocorticóides. Existem outros processos implicados no desenvolvimento da OP masculina, já descritos anteriormente, como doenças gastrointestinais, endócrinas, neurológicas, hematológicas, metabólicas, neoplásicas, entre outros (Peris, P. 1995 I; Baillie, S. P. 1992; Francis, R. M. 1989). Recentemente, o transplante de órgãos tem sido descrito como causa crescente de OP nestes pacientes (Eastell, R. 1998), sendo que 30% dos pacientes transplantados, com uma cifra que varia de 8 a 65%, desenvolvem fratura, geralmente vertebrais, no primeiro ano pós-transplante (Rodino, M. A. 1998; Navasa, M. 1994; Shane, E. 1996). Nesses pacientes, diversos fatores influenciam no processo de fraturas, entre os quais se destacam baixa massa óssea prévia ao transplante, imobilização, hipovitaminose D e tratamento com imunossupressor (Epstein, S. 1995).

O hipogonadismo é o fator predisponente mais bem caracterizado no homem. Estudos seccionais demonstram que a DMO está reduzida em homens com hipogonadismo primário e secundário, com retardo da puberdade e resistência ao androgênio (Behre, H. M. 1997; Stoch, S. A. 2001). Em outro estudo de homens com osteoporose, 30% possuíam baixos níveis de testosterona, sendo importante ressaltar que o hipogonadismo pode ser assintomático, sem alterações da função sexual (Jackson, A. 1987). Diversas causas podem ser atribuídas ao hipogonadismo e dentre elas destacam-se a síndrome de Klinefelter, hiperprolactinemia, hemocromatose e tratamento com análogos das gonadotrofinas no carcinoma de próstata. Além disso, tem sido observada uma diminuição dos níveis de testosterona em processos crônicos como a cirrose hepática, alcoolismo e tratamento com glicocorticóides (Wang, Y. J. 1991; Diamond, T. 1989 I; Diamond, T. II). Trinta a 40% dos homens com mais de 70 anos poderão ter níveis baixos de testosterona, o que indica uma redução da função gonadal com a idade e este decréscimo de testosterona pode ser ainda mais prevalente se considerados os níveis de testosterona livre (Harman, S. M. 2001). Por outro lado, há controvérsias se a redução dos valores de testosterona associa-se à redução da DMO em anciões, incluindo qual seria a concentração de testosterona que desenvolveria perda de massa óssea.

O efeito dos androgênios no tecido ósseo masculino parece ser mediado, em parte, por um efeito estrogênico, após sua conversão a estradiol, através da enzima aromatase. Assim, a mutação do gene de

receptor estrogênico e também do gene da aromatase está associada à resistência ao estrogênio, por perda da função destes genes, levando a marcada osteoporose no homem (Smith, E. P. 1994; Bilezikian, J. P. 1998).

Alguns estudos demonstraram que o tratamento com testosterona em pacientes eugonádicos com osteoporose associa-se a um aumento dos valores de estradiol sérico paralelo ao aumento da massa óssea. Os dados preliminares indicam efeito combinado de ambos os hormônios na remodelação óssea. Desta forma, o estrógeno parece ter papel relevante na regulação do metabolismo ósseo masculino (Slemenda, C. W. 1997; Szulc, P. 2001).

A ingestão crônica e elevada de bebida alcoólica se associa ao aumento de fraturas no esqueleto axial e periférico (Felson, D. T. 1988; Grisso, J. A. 1991). No desenvolvimento destas fraturas, intervêm dois fatores básicos, o traumatismo e a redução de massa óssea. Assim, tem sido demonstrado que alcoólicos crônicos sofrem traumatismos importantes que, com freqüência, provocam fraturas vertebrais e periféricas, apesar de possuírem massa óssea acima do limiar de fratura (Peris, P. 1995 II). Colaborando com isso, a ingestão crônica de bebida alcoólica induz à perda de massa óssea, em parte pelo efeito tóxico do álcool sobre o tecido ósseo (Klein, R. F. 1994; Peris, P. 1992; Fareley, R. J. 1985; González-Calvin, J. L. 1993) e também por incidirem entre os alcoólicos, com maior ou menor freqüência, outros processos, como a desnutrição, alteração da função tubular renal, déficit de vitamina D, hipogonadismo e hepatopatia crônica,

que por sua vez podem alterar a massa óssea (Laitinen, K. 1991; De Machi, S. 1993). É importante ressaltar que a descontinuação do uso do álcool melhora a massa óssea de tal forma que, com anos de abstinência, ocorre aumento desta em coluna lombar e fêmur (Peris, P. 1994). Esta melhoria da DMO coincide com aumento dos parâmetros de função osteoblástica, que apóia a hipótese de que o álcool tem um efeito direto sobre a formação óssea. Apesar de ser desconhecida a dose mínima de álcool capaz de alterar o metabolismo ósseo, tem sido aceito que doses de 50 a 60 gramas de álcool ao dia são suficientes para deprimir a formação óssea (Laitinen, K. 1991). Por outro lado, alguns dados sugerem que o consumo moderado (1 copo de vinho) ao dia não tem efeito tóxico sobre o esqueleto (Holbrook, T. L. 1993).

O tratamento crônico com glicocorticóides é uma das causas mais comuns de osteoporose secundária nos homens. A maioria dos estudos que analisam o impacto dos glicocorticóides no tecido esquelético inclui ambos os gêneros. Discute-se a dose a partir da qual os glicocorticóides afetam o tecido ósseo, mas parece que doses diárias acima de 7,5 mg de prednisona induziriam, na maioria dos indivíduos, à perda de massa óssea mais intensa durante os primeiros meses de tratamento (Lukert, B. P. 1986). Os glicocorticóides podem inibir a secreção de gonadotrofinas e testosterona no homem, somando-se às alterações da homeostase do metabolismo de cálcio a nível intestinal, renal e ósseo (Morrison, D. 1994; MacAdams, M. R. 1986).

A OP primária engloba distintos processos que podem justificar uma redução da massa óssea, como hipercalciúria associada, redução dos

níveis de vitamina D (Peris, P. 1994), alteração na dinâmica de secreção do hormônio paratireoidiano (Prank, K. 1995), redução na expressão do receptor de estrogênio dos osteoblastos (Baidman, I. 2000), redução do nível de fator do crescimento *insulina-like* (Ljunghall, S. 1992), aumento da produção da interleucina 1 (Pacifci, R. 1987), alteração na capacidade proliferativa dos osteoblastos (Marie, J. P. 1991).

Também tem sido estudado um importante componente genético, como determinante da massa óssea e um dos principais fatores de risco associados ao desenvolvimento da osteoporose e fraturas. Cohen-Solal e colaboradores descreveram que familiares de homens com osteoporose idiopática apresentavam redução da DMO e associação com o polimorfismo do gen COLI A1 em alguns pacientes. Diversos outros estudos que analisam a remodelação óssea na OP idiopática encontraram indistintamente aumento e redução do metabolismo. Diante dos dados, provavelmente, a OP idiopática parece ser um processo heterogêneo, tanto em seus mecanismos etiopatológicos como no grau de remodelação óssea (Cohen-Solal, M. E. 1998).

O diagnóstico da OP se baseia na medida de massa óssea e na presença de fragilidade óssea com fratura. Apesar da OMS ter estabelecido critérios para diagnóstico da OP, estes são válidos para mulheres da raça branca. Até o momento, não foram definidos critérios diagnósticos para população masculina. Mesmo assim, sugere-se que valores de DMO inferior a -2,5 desvios padrão, em relação à média da população jovem masculina (T-

score) também possam ser utilizados no homem e, para efeitos práticos, considera-se como indicação de tratamento um valor Z-score inferior a -1 desvio padrão, em relação à média da população harmonizada (mesma idade, gênero e etnia) (Melton, J. L. 3rd. 1998).

Infelizmente, a atenção com a osteoporose masculina é menor do que com a feminina e as pesquisas e dados para diagnóstico e tratamento desta patologia no homem são bem menos freqüentes na literatura do que nas mulheres.

2.7 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de osteoporose baseia-se na história clínica, técnicas de medição da massa óssea, marcadores bioquímicos séricos e urinários e marcadores genéticos.

A avaliação laboratorial deve ser dirigida primariamente à exclusão das doenças que causam perda de massa óssea. No homem, devemos considerar a OP primária somente após afastarmos uma causa específica, ocorrendo o oposto em relação à OP feminina.

2.7.1 Marcadores bioquímicos séricos e urinários

Marcadores ósseos ou marcadores bioquímicos são substâncias produzidas pelas células envolvidas no processo de remodelação óssea e que indicam as diferentes fases da formação e reabsorção óssea. Essas substâncias possuem atividades enzimáticas ou são produtos da degradação da matriz óssea (Josse, R. G. 1996).

O reconhecimento da importância clínica da OP vem levando ao desenvolvimento de métodos para mensuração destas substâncias com o objetivo de estabelecerem-se formas fidedignas que apresentem alto grau de sensibilidade e especificidade, para avaliar-se a taxa de remodelação óssea (Calvo, M. S. 1996).

Existe um comportamento bifásico na perda óssea nas mulheres: uma fase lenta que começa por volta dos 40 anos de idade, no osso cortical, e mais precocemente no osso trabecular. Esta fase acarreta perda de 0,5 a 1,0% ao ano, até cessar com a idade avançada, ocorrendo em ambos os gêneros. Nas mulheres, após a menopausa, existe uma fase acelerada de perda óssea no osso cortical, que alcança de 2 a 3% até o segundo ano de menopausa. A partir deste momento, a taxa de perda óssea diminui exponencialmente. No osso trabecular, o padrão é semelhante, porém com valores próximos aos citados anteriormente (Carcangiu, M. L. 1991; Eulry, F. 1995).

No período imediato após a menopausa, observa-se predomínio da reabsorção sobre a formação óssea que se mantém de forma acelerada durante 10 a 15 anos. Portanto, os marcadores bioquímicos do catabolismo ósseo urinário apresentam aumento importante nesta fase, chegando a 100% dos valores normais. Como estes métodos têm grande precisão e, isolados, apresentam sensibilidade e especificidade baixas, eles devem ser estudados em conjunto. Reconhece-se que marcadores urinários de reabsorção óssea são melhores indicadores do estado do esqueleto que marcadores séricos de formação óssea, porém o estudo

conjunto fornece informações mais precisas a respeito da taxa de reabsorção óssea (Vieira, J. G. H. 2000).

Estudos utilizando em conjunto esses marcadores reconheceram um grupo de 5 a 30% de mulheres na pós-menopausa que chegam a perder 3% ou mais de massa óssea por ano. Estas mulheres são chamadas de perdedoras rápidas, classificação esta que deve ser utilizada considerando-se o tempo de menopausa. Algumas observações devem ser feitas (Vieira, J. G. H. 2000):

- Mulheres que perdem massa óssea rapidamente nos primeiros anos da menopausa geralmente não mantêm estas taxas por muito tempo.
- Mulheres que perdem lentamente podem acelerar esta perda após a menopausa.

Concluindo, estes marcadores contribuem na identificação mais precoce apenas de uma parte das pacientes perdedoras rápidas de massa óssea, pois os conjuntos destes marcadores têm eficiência de 30 a 50% quando comparados às medidas seriadas por densitometria óssea. Este conjunto pode também prever o comportamento de perda óssea pelos próximos 12 anos na pós-menopausa (Vieira, J. G. H. 2000).

2.7.2 Remodelação óssea normal e seus marcadores

Como o esqueleto é constituído de dois tipos de ossos, cortical e trabecular, durante a vida, estes ossos aumentam de tamanho, amadurecem

e adquirem força para sustentar o corpo. Esse processo deve-se à remodelação, que é contínua, alterando sua microarquitetura em diversas etapas, a qual ocorre de maneira autônoma e é controlada regionalmente. As diversas células ósseas têm origem embriológica diferente, com funções específicas e são bastante especializadas. São interligadas por fibras colágenas e substância fundamental (composta por uma porção orgânica não colágena, proteoglicanos, macromoléculas e uma porção inorgânica denominada mineral óssea, que por sua vez é formada basicamente por cálcio e fósforo, que constituem os cristais de hidroxiapatita) (Sousa, K. M. M. 1997; Puzas, J. E. 1988; Baron, R. 1988). A quantidade de matriz determina o volume ósseo, enquanto a extensão do depósito mineral ósseo estabelece a densidade (Szjenfeld, V. L. 2000).

Dentre os marcadores ósseos existentes, o quadro abaixo mostra os mais comuns, embora alguns ainda em fase experimental (Vieira, J. G. H. 2000).

Quadro V – Marcadores de remodelação óssea.

Formação óssea	Reabsorção óssea
<ul style="list-style-type: none"> • Osteocalcina • Fosfatase alcalina total • Fosfatase alcalina osteoblástica • Extensões peptídicas do pró-colágeno tipo I 	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxiprolina • <i>Cross-links</i> da Piridinolina • Cálcio urinário • Fosfatase ácida tartarato resistente

Osteocalcina

Também denominada "*Bone GLA-protein* ou BGP" é um dos marcadores de formação óssea mais estudados. É uma pequena proteína

de 49 aminoácidos que contém resíduos de ácido gamacarboxiglutâmico (GLA), sintetizada por osteoblastos maduros, odontoblastos e condrócitos (Calvo, M. S. 1996) e é encontrada no osso e na dentina, sendo sua produção estimulada pela 1,25OH₂D (Sousa, K. M. M. 1997). A função da osteocalcina não está bem definida ainda, mas sua estrutura química indica interação com o depósito hidroxiapatita, sendo que o aumento dos níveis de osteocalcina coincide com o depósito de hidroxiapatita durante o crescimento do esqueleto, assim como a síntese de osteocalcina aumenta com a mineralização e com a progressiva diferenciação osteoblástica (Vieira, J. G. H. 2000).

Os primeiros ensaios utilizavam radioimunoensaio (RIA), porém grandes variações foram encontradas entre grupos controles e populações estudadas. Baumgrass e colaboradores compararam todos os ensaios comercialmente disponíveis com anticorpos simples e RIA, mostrando que a variabilidade entre ensaios não permite interpretação adequada dos resultados em pacientes com doenças metabólicas ósseas (Baumgrass, R. 1995).

Uma nova geração de ensaios surgiu após a observação de que formas circulantes maiores da proteína (resíduos 1-43 do fragmento N-terminal) podiam ser dosadas e eram estáveis (Garnero, P. 1994). Vários estudos demonstraram que estes ensaios são específicos para formação óssea, podendo ser realizada por ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) (Rosenquist, C. 1995). Esta proteína é dosada sericamente, porém é

bem mais lábil que a fosfatase alcalina, podendo ser alterada por hemólise ou lipemia, quando seus valores diminuem (Power, M. J. 1991).

Seus níveis são maiores em crianças com pico na puberdade. Em adultos, os níveis são estáveis, aumentando após 60 anos de idade em homens e após a menopausa nas mulheres, sendo que, após cinco anos de menopausa, observa-se um platô (Gorai, I. 1995). Em geral, encontra-se elevada em doenças caracterizadas por altas taxas de remodelação óssea, refletindo as mudanças na formação óssea (Calvo, M. S. 1996). Em situações especiais, a osteocalcina pode estar reduzida, como estresse por fraturas osteoporóticas, quando há aumento dos glicocorticóides, que são inibidores da síntese da osteocalcina (Napal, J. 1993). Por outro lado, o hipertireoidismo aumenta seus níveis, enquanto que no hipotireoidismo seus níveis estão reduzidos.

Em mulheres com osteoporose na pós-menopausa, os níveis de osteocalcina podem estar normais, elevados ou diminuídos, mostrando as variadas taxas de formação óssea encontradas nesta situação (Vieira, J. G. H. 2000).

Fosfatase alcalina total e osteoblástica

A fosfatase alcalina é o marcador de formação óssea mais amplamente utilizado. Não é específico do osso, pois é derivado de várias fontes como fígado, baço, rins, placenta, intestino delgado, osso e como expressão de tumores (Calvo, M. S. 1996). Sua dosagem é precisa, disponível e reflete indiretamente a taxa de formação óssea. Atualmente,

dosa-se a fosfatase alcalina de origem osteoblástica por ensaios imunorradiométricos (IRMA) que é, certamente, o método mais específico (Garnero, P. 1993). Com esta técnica, o cruzamento com a fosfatase alcalina hepática é da ordem de 10% apenas. Também é significativamente mais estável que a osteocalcina (Delmas, P. D. 1993).

Os fatores que mais alteram seus níveis são idade, gênero e extremos hormonais (puberdade e menopausa). Em adultos saudáveis, os níveis da fosfatase total são equivalentes em ambos os gêneros, aumentando após os 50 anos de idade. A fosfatase alcalina osteoblástica geralmente é maior na menopausa (Garnero, P. 1993). Com os novos métodos de dosagem da fosfatase alcalina osteoblástica, tem sido encontrado um aumento na ordem de 73 a 77% de seus níveis, comparada à pré-menopausa, em mulheres com até 10 anos de menopausa (Eastell, R. 1993 ; Garnero, P. 1993).

Extensões peptídicas do pró-colágeno tipo I

São liberadas pelo colágeno tipo I durante sua degradação. O colágeno tipo I é a mais abundante forma de colágeno presente no osso, mas está presente em outros tecidos também. Portanto, é menos específico que a osteocalcina e a fosfatase alcalina (Calvo, M. S. 1996).

Seus níveis encontram-se elevados em condições caracterizadas por altas taxas de remodelação óssea, como hiperparatireoidismo, hipertireoidismo, osteomalácia, doença de Paget e metástases ósseas

(Charles, P. 1992). Em pacientes com osteoporose, há discreta correlação entre seus níveis e índices de histomorfometria óssea (Tokita, A. 1994).

Sua degradação ocorre primariamente por via hepática, podendo apresentar níveis elevados em pacientes com hepatopatias (Smedsrod, B. 1990). Devido a seu grande peso molecular, não é filtrada pelos rins, resultando em níveis séricos não dependentes da função renal. Como conseqüência, é método indicado para medir remodelação óssea em pacientes com doenças renais, havendo forte correlação com índices de histomorfometria nestes pacientes (Lopez-Gavilanes, E. 1994).

Hidroxirolina

Um dos principais aminoácidos componentes do colágeno, juntamente com a glicina e a hidroxilisina, constituem 90 a 95% das frações orgânicas, originadas da degradação das várias outras fontes de colágeno. Componentes da dieta, como carne, elevam os níveis urinários da hidroxiprolina, devendo os pacientes evitar o consumo de proteínas 4 a 48 horas antes da dosagem urinária (Vieira, J. G. H. 2000).

A excreção urinária de hidroxiprolina apresenta ritmo circadiano, com pico por volta da meia-noite, necessitando coleta de urina de 24 horas. Em caso de coleta de 2 horas, há necessidade de padronização de horário da coleta. Apesar da importante melhora na precisão, os ensaios ainda são tediosos e consomem muito tempo (Vieira, J. G. H. 2000).

A hidroxiprolina é utilizada para diagnosticar e monitorar os efeitos do tratamento da doença de Paget e osteoporose, assim como para verificar as mudanças na remodelação óssea decorrente da suplementação de cálcio na dieta (Calvo, M. S. 1996). Sua excreção está aumentada na pós-menopausa, nas amenorréias e fortemente na menopausa cirúrgica (Hansen, M. A. 1994).

Deve ser considerado que a excreção da hidroxiprolina não é sensível o suficiente como marcador de reabsorção óssea para diagnóstico e monitorização de rotina, devido à vulnerabilidade de sua especificidade e sensibilidade à dieta (Eastell, R. 1993)

***Cross-links* da Piridinolina**

Nos últimos anos, os *cross-links* do colágeno se mostraram os mais promissores marcadores de reabsorção óssea. Os resíduos da piridinolina (PYR) e da desoxipiridinolina (DPY) receberam a atenção dos estudos, que evoluíram para os *cross-links* da piridinolina, os quais são constituintes do colágeno, não redutíveis, e estabilizam as cadeias de colágeno na matriz extracelular, sendo liberados para a circulação e eliminados na urina durante a reabsorção óssea, trazendo consigo partes de piridinolina e desoxipiridinolina (Eyre, D. R. 1992). As piridinolinas representam os *cross-links* maduros presentes nos colágenos tipo I, II e III da maioria dos tecidos conectivos, excluindo a pele (Eyre, D. R. 1984). Isso inclui o colágeno tipo I do osso, dentina, ligamentos, fâscias, tendões,

paredes vasculares, músculos e intestinos. Em todos estes tecidos, a piridinolina predomina sobre a desoxipiridinolina na razão de 3,5: 1 (Calvo, M. S. 1996).

Os *cross-links* da piridinolina ocorrem em dois sítios intermoleculares da fibra colágena: dois aminotelopectídeos estão ligados a um sítio helicoidal próximo ao resíduo 87. Quando o colágeno maduro é degradado, os fragmentos apresentam resíduos da seqüência N-terminal e C-terminal (Calvo, M. S. 1996).

Os *cross-links* da piridinolina apresentam vantagens sobre a hidroxiprolina como marcadores de reabsorção óssea. Eles provêm de fibras colágenas extramaduras e são excretadas em partes não degradáveis, ou pequenos peptídeos, que contêm seqüência específica das moléculas do colágeno original, permitindo especificidade como marcador molecular do osso (Eyre, D. R. 1995). Da mesma maneira que na hidroxiprolina, as piridinolinas estão presentes na dieta, porém elas não são absorvidas e, portanto, não há necessidade de restrição alimentar para a coleta (Colwell, A. 1993).

Os *cross-links* da piridinolina são dosados por ELISA ou RIA, com amostras simples de urina (segunda do dia) ou mais recentemente dosagens séricas, sem restrição alimentar, com ensaios comercialmente disponíveis para NTxELISA ou NTx (Telopectídeo N) e CTxELISA ou CTx (Telopectídeo

C) (Calvo, M. S. 1996). Estes marcadores, que refletem a reabsorção óssea, são fragmentos do colágeno tipo I.

Os resultados na urina mostram aumento maior na menopausa do que as piridinolinas total ou livre e outros marcadores de reabsorção óssea, e ainda maior queda nos níveis quando monitorizando o tratamento com agentes anti-reabsortivos (Garnero, P. 1995). Os ensaios com NTx apresentam níveis maiores na infância, com pico na puberdade caindo para níveis estáveis nos adultos e elevando-se na menopausa, sendo que de 6 meses a 3 anos de menopausa o aumento é 2 a 3 vezes maior que na taxa de mulheres jovens (Bollen, A. M. 1994). Os níveis urinários também se encontram elevados em outras patologias como acromegalia, hipertireoidismo e metástase (Ezzat, S. 1993; Garnero, P. 1995; Demers L. M. 1995).

Os ensaios com CTx apresentam resultados semelhantes aos do NTx, diferindo por níveis menores na doença de Paget e níveis maiores no hipertireoidismo, sugerindo maior especificidade do ensaio NTx (Garnero, P. 1995).

Hidroxisilina e seus Glicosídeos

São aminoácidos do colágeno e das proteínas que contêm seqüências colágeno-símile. Sua excreção glicosilada não é catabolizada quando o colágeno é degradado, representando sua porção total do corpo. Embora presentes na dieta normal, não são absorvidos em níveis significantes (Vieira, J. G. H. 2000; Segrest, J. P. 1970).

Seus níveis encontram-se elevados em criança e na doença de Paget. Após a menopausa, aumentam novamente, sendo um marcador que pode prever metástase em mulheres na pré-menopausa ou com carcinoma mamário (Moro, L. 1993).

Apesar de ser um promissor marcador de reabsorção óssea, sua análise é complexa e demorada, necessitando ainda de comprovação com índices de histomorfometria e validade do uso, quando pesquisado em urina de duas horas (Calvo, M. S. 1996).

Cálcio Urinário

A calcemia em pacientes com osteoporose primária é normal. Quando se apresenta elevada, mesmo que discretamente, devem-se afastar doenças como hiperparatireoidismo (a dosagem elevada do PTH confirma o diagnóstico) e mieloma múltiplo. Quando se encontra baixa a concentração de cálcio, e PTH elevado, o diagnóstico provável é osteodistrofia renal (Vieira, J. G. H. 2000).

O estudo do cálcio urinário é um procedimento barato e detecta variações pronunciadas do metabolismo ósseo, sendo pouco sensível a pequenas variações (Vieira, J. G. H. 2000).

Fosfatase ácida tartarato resistente

É uma enzima secretada pelos osteoclastos durante a fase ativa da reabsorção óssea, sendo identificada na borda da membrana do osteoclastos e no espaço reabsortivo. Sua medida sérica deveria servir como

um acurado índice da atividade do osteoclastos e da reabsorção óssea, porém apresenta algumas limitações (Calvo, M. S. 1996).

O grupo das fosfatases ácidas a que pertence esta enzima apresenta grandes concentrações na próstata, fígado, rins, eritrócitos, plaquetas e osteoclastos (Ward, K. M. 1993).

A grande barreira técnica é a dificuldade em se distinguir a enzima proveniente dos osteoclastos da enzima de outros tecidos. Os ensaios utilizados atualmente são imunoenaios, mas estes métodos variam em especificidade e precisam ser comprovados. Amostras congeladas apresentam grande instabilidade. Estes métodos distinguem indivíduos normais daqueles com altas taxas de remodelação óssea, incluindo doença de Paget, hiperparatireoidismo e falência renal. Mostram ainda diferenças nos níveis entre crianças e adultos, entre mulheres na pré e na pós-menopausa. Mulheres após a menopausa, utilizando estrogênios, têm níveis reduzidos de fosfatase ácida tartarato resistente (Cheung, C. K. 1995).

Uso clínico dos marcadores bioquímicos

Em osteoporose, o melhor uso dos marcadores bioquímicos é na monitorização de tratamento. Podem ser utilizados antes do início do tratamento e após período de três a seis meses para se avaliar a eficácia da terapêutica. Caso o nível analisado apresente-se 25% reduzido, se comparado ao valor inicial, então o tratamento tem sido adequado. Dados bioquímicos disponíveis, até o momento, apontam para uma formação óssea diminuída em homens com fratura e sugerem que a reabsorção óssea pode

estar aumentada. Pode-se utilizar pelo menos um marcador de formação e um de reabsorção óssea. Os marcadores mais utilizados têm sido (Vieira, J. G. H. 2000):

- *Cross-links* da piridinolina (avaliando a reabsorção óssea).
- Osteocalcina ou fosfatase alcalina osteoblástica (avaliando a formação óssea).

2.7.3 Marcadores genéticos

A osteoporose é uma patologia comum e com forte componente genético (Soroko, S. B. 1994). Desta forma, as evidências sugerem que a herança da massa óssea é poligênica, porém os genes responsáveis estão pobremente definidos (Gueguen, R. 1995).

Estudos realizados em gêmeos monozigóticos e dizigóticos demonstram que a densidade mineral óssea é geneticamente regulada, podendo-se atribuir 80 a 90% da variância de valores da massa óssea a esse fator (Slemenda, C. W. 1991).

O receptor de vitamina D, inclusive a família dos receptores esteróides, desempenha importante papel na homeostase do cálcio em vários tecidos do organismo. Diversos estudos tentaram correlacionar o polimorfismo do receptor da vitamina D à perda de massa óssea, sendo infrutíferos (Wark, J. D. 1996).

O polimorfismo em genes pode ser associado à doença de duas maneiras. Alguns polimorfismos estão relacionados ao desenvolvimento de doença por causarem mudanças na seqüência protéica ou por alterarem a regulação gênica, enquanto outros polimorfismos não funcionais podem atuar como marcadores da patologia por estarem ligados a mutações no gene ou próximos a eles (McGuigan, F. E. 2000).

Grant e colaboradores demonstraram que baixa DMO e fraturas vertebrais osteoporóticas estavam associadas ao polimorfismo de uma seqüência de DNA no gene colágeno tipo I alfa I-COLI A1 (um dos dois genes que codificam para os dois polipeptídios do colágeno) (Grant, S. F. 1996) Esta região foi avaliada inicialmente em estudos para osteogênese imperfeita. Apesar de encontrar três polimorfismos nesta região, dois deles são raros, com freqüência de aparecimento nos alelos de 3 e 4% respectivamente (Baker, R. 1991).

A seqüência polimórfica do COLI A1 mais freqüente (aparecimento em 22% nos alelos) está caracterizada pela substituição de um G (guanina) por um T (tiamina) na primeira base de um sítio para transcrição do fator Sp I no primeiro íntron (nucleotídeo 2046; número de acesso no GenBank n°. J03559). Seus achados mostraram que o polimorfismo G/T estava significativamente associado a menores densidades minerais ósseas, sendo que G/T heterozigotos (Ss) e homozigotos recessivos (ss) mostravam menor massa óssea que G/G homozigotos dominantes (SS) e que o risco relativo de

fraturas vertebrais foi aumentado para 2,97 em mulheres que apresentam o alelo "s", dados confirmados posteriormente (Uitterlinden, A. G. 1998).

Métodos de Medição de Massa Óssea

A perda progressiva de massa óssea está diretamente relacionada à instalação das deformidades e das fraturas. Avaliações prospectivas têm demonstrado que o risco relativo de fratura aumenta especialmente com a redução de massa óssea.

Assim, a quantificação de massa óssea é essencial, tanto para definição do diagnóstico precoce da osteoporose associada aos diferentes fatores de risco e alterações biomecânicas, quanto à instituição de tratamento adequado. Assim como nas mulheres, a DMO é usada para prever fraturas osteoporóticas em homens (Anijar, J. R. 2000).

Pacientes com redução de massa óssea devem ser identificados antes da ocorrência da primeira fratura, pelo risco maior de fratura do que a população com massa óssea normal. Após a primeira fratura, o risco relativo de uma segunda aumenta quase 5 vezes. Quando ocorre associação entre redução da massa óssea e uma primeira fratura, o risco da segunda se eleva quase 25 vezes (Anijar, J. R. 2000).

Portanto, a quantificação da massa óssea passa a ser importante fator preditivo para risco de fratura, o qual aumenta de 1,5 a 2,5 vezes para cada desvio padrão na densitometria óssea, abaixo do pico de massa óssea de um indivíduo normal em torno de 35 anos. (Anijar, J. R. 2000).

Dentre os vários métodos não invasivos estabelecidos para quantificação da massa óssea, a absorciometria por raios-X de dupla energia (DXA) é considerada "padrão-ouro", sendo a mais comumente utilizada. O esqueleto humano é constituído por cerca de 80% de osso cortical e 20% de osso trabecular. O esqueleto apendicular é composto quase exclusivamente de osso cortical, enquanto a coluna vertebral é composta de osso trabecular, predominante nos corpos vertebrais e nos seus elementos posteriores, de osso compacto. Devido a sua maior relação superfície/volume, o osso trabecular tem grau de remodelação oito vezes maior que o osso compacto (Bianco, A. C. 1991).

Estudos pioneiros de Cameron e Sorenson na década de 60 permitiram encontrar a medida da massa óssea através da correlação com o conteúdo mineral ósseo (Cameron, J. R. 1963). A técnica original baseava-se na medida da atenuação de um feixe de radiação gama monoenergético emitido por uma fonte puntiforme externa ao paciente (*single photon absorptiometry*, SPA). Entretanto, a atenuação causada pelas partes moles não é corrigida, limitando a sua utilização ao esqueleto apendicular. A sua evolução foi a densitometria duo-energética (*dual photon absorptiometry*, DPA), cuja técnica envolve a medida de atenuação de um feixe puntiforme de radiação gama com dois níveis de energia (gadolínio), o que permite a correção da contribuição das partes moles que envolvem o esqueleto. Isto possibilita o acesso à medida da massa óssea de regiões de maior interesse clínico, como coluna lombar e colo de fêmur (Anijar, J. R. 2000).

Mais recentemente, a fonte de gadolínio foi substituída por uma fonte de raios-X (*dual energy X-ray absorptiometry*, DXA), o que assegura maior reprodutibilidade, menor dose de radiação e melhor resolução de imagens. A unidade de massa óssea é expressa em gramas minerais e a densidade óssea em g/cm^2 , densidade da área estudada (Anijar, J. R. 2000).

A tomografia computadorizada quantitativa (TCQ) também se baseia na análise da atenuação de radiação mono ou duo-energética, porém sua aplicação clínica tem sido limitada pela radiação, alto custo, interferência do conteúdo gorduroso da medula óssea e baixa reprodutibilidade entre os equipamentos. Dentre suas principais vantagens, inclui-se análise de pequeno volume de osso separando o osso trabecular do cortical (Marone, M. M. S. 1995).

O estudo da técnica de ultra-sonometria para avaliação óssea (osteo-sonometria) existe há vários anos e os parâmetros avaliados ainda são motivo de discussão. É consenso que não é medida a densidade óssea da forma que costumamos avaliar na densitometria óssea (DXA), em g/cm^2 , ou pela tomografia computadorizada quantitativa, em g/cm , uma vez que, diferentemente das técnicas citadas, as medidas obtidas são referentes às mudanças da velocidade e atenuação que o ultra-som sofre, provocadas pela orientação trabecular e composição orgânica do tecido ósseo. Tecnicamente, a medida dos parâmetros ósseos por ultra-som pode ser realizada por dois métodos de determinação (Anijar, J. R. 2000):

1. **Velocidade do som** – SOS (*speed of sound*), envolve a determinação acurada do tempo de trânsito da onda sonora emitida quando atravessa uma estrutura como o calcâneo ou quando percorre um osso cortical como a tíbia.
2. **Atenuação do som** - BUA (*Broadband Ultrasound*), mede a quantidade de ondas sonoras emitidas e absorvidas pelo segmento ósseo durante a passagem através do local estudado.

O termo stiffness foi aplicado por algumas empresas que comercializam o equipamento, sendo calculado a partir da velocidade e atenuação do som, para tentar exprimir uma característica do osso, independente da massa óssea, ocasionalmente traduzido como “dureza” do osso, que permitiria prever o risco relativo de fraturas do colo femoral. Este termo foi ligeiramente alterado posteriormente, sugerindo que a propriedade óssea aferida pelo ultra-som seria a elasticidade, mas de forma semelhante aos estudos anteriores, uma propriedade independente da massa óssea. Recentemente algumas novas opções tecnológicas vêm sendo divulgadas com equipamentos que empregam gel no lugar de água de sítios alternativos como a tíbia e as falanges e ainda com avaliação exclusiva do SOS, em contraste com os anteriores que alinham informações de SOS e BUA (Borges, J. L. C. 1998). Estes métodos não apresentam, ainda, evidências científicas de utilidade clínica, por apresentarem pouca sensibilidade para diagnóstico das situações intermediárias (Mendes, A. C. G. L. 1997; Josse, R. G. 1996).

A morfometria digital duo-energética incorpora a capacidade de adquirir imagens de boa qualidade a um programa especial de processamento que realça o perfil vertebral, facilitando a análise automática das dimensões vertebrais. Podem-se realizar medidas altamente reprodutíveis das alturas central, anterior e posterior de cada vértebra, o que possibilita identificação precoce das fraturas vertebrais. Esta geração de densitômetros é a única capaz de quantificar massa óssea e estudo morfométrico da deformação vertebral com excelente qualidade e reprodutibilidade (Meireles, E. S. 1999). Ainda se encontra restrito a alguns centros diagnósticos, sendo de pouca aplicação prática no momento.

2.8 DENSITOMETRIA ÓSSEA (DO)

2.8.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A densitometria óssea pelo método DXA é reconhecidamente o método não invasivo mais preciso na avaliação de risco de fratura, tendo sido recomendada como o melhor método para seleção de indivíduos com risco de desenvolver OP (Anijar, J. R. 2000; Consenso Brasileiro em Densitometria, 2004).

O desempenho das medidas de MO em predizer o risco de fratura é tão bom quanto a capacidade da medida de pressão arterial em predizer o acidente vascular cerebral ou do nível de colesterol em estimar infarto agudo do miocárdio ou doença coronariana (Szjenfeld, V. L. 2000; Consenso Brasileiro em Densitometria, 2004).

As medidas de MO usadas na prática médica refletem a quantidade de cálcio presente na área ou região de interesse do esqueleto que está sendo avaliada (Szenfeld, V. L. 2000; Consenso Brasileiro em Densitometria, 2004).

O risco de fratura relacionado à osteoporose, de diferentes regiões do esqueleto, é mais bem estimado por meio da medida direta da densidade óssea do osso envolvido. A correlação entre a DO dos diferentes locais avaliados é baixa, portanto, a medida de mais de um local melhora a acurácia para estimar o risco de fratura (Notelovitz, M. 1999).

Além de avaliar o risco de fratura, a densitometria óssea tem permitido identificar redução da densidade mineral óssea em pacientes que já sofreram alguma fratura ou mesmo em pacientes expostos a alguma condição que leve à redução de massa óssea. Ela tem se mostrado útil no acompanhamento de tratamento podendo identificar, com elevada precisão, variações de ganho ou perda de massa óssea (Cossermelli, W. 2000).

A densitometria óssea consiste de uma fonte de raios-X e baseia-se no princípio de que a atenuação sofrida pelos raios-X está relacionada à espessura e à composição dos tecidos presentes na passagem da atenuação. Na maior parte do esqueleto, a espessura do osso mineral é a principal causa de atenuação. Usando procedimentos de calibração, os valores de atenuação são convertidos em espessura mineral equivalente e comparados com curvas normativas da população controle (Anijar, J. R. 2000).

2.8.2 BASES TÉCNICAS

O tecido mineralizado atenua a emissão de radiação ionizante numa proporção maior comparado a outros tecidos do organismo, permitindo a quantificação mineral presente na região estudada. O coeficiente de atenuação é tido como constante e o grau de atenuação depende do total de osso presente, incluindo sua espessura (Anijar, J. R. 2000; Consenso Brasileiro em Densitometria, 2004).

A DXA foi introduzida na prática clínica em 1987. O raio-X permitiu uma colimação maior de feixe e melhor detecção dos contornos ósseos. O tempo de aquisição da imagem gira em torno de 5 minutos com um erro de precisão de 1 a 2% na coluna e 2 a 3% no fêmur (Anijar, J. R. 2000; Consenso Brasileiro em Densitometria, 2004).

A diferença na atenuação entre osso e tecido mole é maior no feixe de baixa energia do que no de alta energia; um contorno de atenuação é formado, permitindo a quantificação do mineral e a diferenciação de tecidos moles (carne magra e tecido adiposo) (Szjenfeld, V. L. 2000; Consenso Brasileiro em Densitometria, 2004).

Qualquer região do corpo pode ser avaliada pela DXA. Atualmente estão disponíveis as análises de coluna lombar em posição antero-posterior e lateral, fêmur proximal, antebraço, mão e corpo inteiro, além do osso adjacente à prótese de fêmur.

A primeira geração dos aparelhos de DXA utilizava um colimador de feixe único, "*pencil beam*", com movimentos lineares de um lado para o outro, acoplado a um detector localizado no braço do aparelho. Hoje, novos sistemas empregam um colimador que gera um leque de feixes, "*fan beam*", acoplado a um conjunto de detectores alinhados. Essa técnica permite, em um único movimento, uma varredura sobre o paciente, adquirindo as imagens necessárias com redução do tempo (Anijar, J. R. 2000).

2.8.3 INDICAÇÕES

Numa tentativa de padronizar a utilização da DO na avaliação da massa óssea e preservar a boa prática clínica, surgiram diversas diretrizes e consensos para indicações de realização do método.

As medidas de densidade mineral óssea segundo o Consenso Brasileiro de Osteoporose de 2002 devem ser realizadas nas seguintes situações (Pinto Neto, A. M. 2002):

- 1) Todas as mulheres com 65 anos de idade ou mais.
- 2) Mulheres com deficiência estrogênica com menos de 45 anos.
- 3) Mulheres na peri e pós-menopausa (com um fator de risco maior ou dois menores).
- 4) Mulheres com amenorréia secundária prolongada (por mais de um ano).

- 5) Indivíduos que tenham sofrido fraturas por trauma mínimo ou atraumáticas.
- 6) Indivíduo com evidências radiológicas de osteopenia ou fraturas vertebrais.
- 7) Homens com 70 anos de idade ou mais.
- 8) Indivíduos em uso de corticosteróides por três meses ou mais.
- 9) Indivíduos que apresentem perda de estatura (maior que 2,5 cm) ou hipercifose torácica.
- 10) Mulheres com índice de massa corporal baixo (menor que $19\text{kg}/\text{m}^2$).
- 11) Portadores de doenças ou uso de medicações associadas à perda de massa óssea.
- 12) Para monitoramento de mudanças de massa óssea decorrente da evolução da doença e dos diferentes tratamentos disponíveis.

Conforme o Consenso Brasileiro em Densitometria, as indicações seriam (Consenso Brasileiro em Densitometria, 2004):

- 1) Fratura por trauma mínimo ou fragilidade óssea ou atraumática.
- 2) Mulheres e homens com hipogonadismo.
- 3) Uso prolongado de corticosteróides.

- 4) Evidências radiológicas de osteopenia.
- 5) Ultra-sonometria abaixo de 1 DP.
- 6) Condições causadoras de osteoporose ou fragilidade óssea, doenças reumáticas, endócrinas, genéticas, ortopédicas, síndromes disabsortivas, neurológicas e outras.
- 7) Uso prolongado de substâncias ou medicamentos associados à perda da massa óssea.
- 8) História materna de fraturas, perda de estatura (>2,5cm), hipercifose torácica.
- 9) Todas as mulheres e homens de 65 anos ou mais.
- 10) Menopausa precoce.
- 11) Índice de massa corporal baixa (<19Kg/m²).
- 12) Passado de estados prolongados de baixa ingestão de cálcio.
- 13) Mulheres em uso de terapia de reposição hormonal (TRH) por períodos prolongados, que tenham interrompido o tratamento.
- 14) Para monitoramento das mudanças de massa óssea decorrente da evolução da doença ou das diferentes intervenções disponíveis.
- 15) Mulheres na peri e pós-menopausa com fatores de risco.

2.8.4 INTERPRETAÇÃO CLÍNICA

Os resultados da densitometria óssea são apresentados através de valores absolutos, relativos, T-score e Z-score. Os valores absolutos de cada região são representados pela densidade mineral óssea que é dada em gramas por centímetro quadrado (g/cm^2). Os relativos são representados por porcentagem em relação à população controle.

T-score é um valor calculado em desvios padrão, tomando como referência a DMO média do pico da massa óssea em adultos jovens (de 20 a 40 anos).

Z-score também é um valor calculado em desvios padrão tomando como referência a DMO média esperada, para indivíduos da mesma idade, etnia e gênero do paciente.

A abordagem mais aceita atualmente para o diagnóstico da osteoporose é pela definição do limiar de fratura ou limiar de densidade óssea, abaixo do qual se encontraria a maior parte dos pacientes com fratura por osteoporose.

Em 1994, a Organização Mundial de Saúde definiu os critérios para osteoporose em mulheres brancas, baseados no T-score (Kanis, J. A. 1994):

- Normal: $\geq -1,0$ DP T-score.
- Osteopenia: - 1,0 a -2,5 DP T-score.

- Osteoporose: menos que - 2,5 DP T-score.
- Osteoporose estabelecida: menos que -2,5 DP T-score com fraturas.

Os níveis de massa óssea propostos por esses critérios identificam aproximadamente 30% das mulheres na pós-menopausa como tendo osteoporose.

Embora os critérios diagnósticos de OP não tenham sido definidos em homens, ambos os gêneros parecem ter riscos similares de fratura. Atualmente, tem sido recomendado que o diagnóstico de OP em homens seja feito quando a DMO for menor que -2,5 DP da média de mulheres jovens (Zmuda, J. M. 2000).

Segundo o Consenso Brasileiro de Densitometria, existem controvérsias sobre os critérios diagnósticos em homens e seus referenciais de normalidade. Surgindo 3 opções (Consenso Brasileiro em Densitometria, 2004):

- Critérios da OMS.
- Critérios de intervenção do *National Osteoporosis Foundation (NOF)*:
 - $T < - 1,5$ DP com fatores de risco e $- 2,0$ mesmo sem esses fatores.
- Critérios de Eastell e colaboradores. (Eastell, R. 1998):
 - BMD normal - Z-score > 0 DP.
 - BMD limítrofe - Z-score < 0 e $> - 1$ DP ou T-score $> - 2,5$ DP.
 - BMD baixa - Z-score $< - 1$ DP ou T-score $< -2,5$ DP.

3. **OBJETIVOS**

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Estudar a prevalência de OP em homens em um serviço de densitometria óssea na cidade de Salvador – Bahia.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Determinar a prevalência de osteopenia na população estudada.
- Investigar potenciais FA à osteoporose e osteopenia masculinas.

4.

JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Avaliar a prevalência da osteoporose em homens em um serviço de densitometria óssea na cidade de Salvador-Bahia, uma vez que a literatura é carente de estudos sobre esta doença no gênero masculino, especialmente no Brasil e na Bahia.

5. **CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS**

5.1 MODELO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo seccional.

5.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram avaliados pacientes, através de questionários padrão, do gênero masculino, submetidos ao estudo de massa óssea através de densitometria óssea, por DXA, no período de março de 1998 a dezembro de 2002.

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram: gênero masculino, idade superior a 20 anos, pacientes que haviam realizado DO de coluna lombar (CL) e fêmur proximal (FP) e responderam ao questionário, preliminar à realização do exame, padronizado do serviço de DO.

5.4 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Os exames de DO foram realizados no IMME – Instituto de Medicina Especializada, no setor de bioimagem de Clínica Ortopédica e Traumatológica (COT). Trata-se de uma instituição privada de referência na cidade de Salvador – Bahia para doenças de aparelho locomotor, tendo seu atendimento direcionado a indivíduos em condições sócio-econômicas que permitam custear os procedimentos médicos.

Foram revistos todos os questionários padrão do serviço de DO (anexo 1), num total de 8124 e selecionados os pacientes que preenchessem os critérios de inclusão do estudo, sendo esta uma amostra de conveniência.

Os pacientes realizaram exames de DO pelo método DXA, em coluna lombar e fêmur proximal em aparelho densitômetro DPX-IQ de tecnologia *pencil-beam* de 1998 da *Lunar – Corporation*, por profissional técnica habilitada em densitometria óssea, em serviço credenciado pela Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica e Colégio Brasileiro de Radiologia, sob a responsabilidade da pesquisadora principal.

Foram avaliados os questionários padrão dos pacientes selecionados, entre março de 1998 e dezembro de 2002. Este questionário padrão continha dados de identificação, antecedentes médicos relacionados à OP, hábitos de vida, uso de medicações e dados relativos à realização e resultados dos exames de DO. Os dados no questionário padrão, selecionados pelo pesquisador principal, foram transferidos para a ficha protocolo (anexo 2).

A ficha protocolo contém dados relativos à:

- Identificação-nome, idade, data da realização do exame e número da ficha protocolo.

- Dados relativos aos resultados do exame, segundo os critérios estabelecidos pela OMS em 1994: massa óssea normal, osteopenia, osteoporose.

- Fatores associados (FA) à osteoporose como:
 - **Tabagismo** - hábito de fumar pelo menos um cigarro ao dia.
 - **Sedentarismo** - ausência de prática de atividades físicas pelo menos duas vezes por semana.
 - **Ingestão de café** - hábito de ingestão de pelo menos 3 xícaras pequenas de café por dia.
 - **Uso de corticosteróides** - utilização de corticosteróides orais ou parenterais, regularmente por mais de três meses numa dose correspondente a 7,5mg de prednisona ao dia.
 - **Ingestão de bebida alcoólica** - hábito de utilização de bebidas alcoólicas diariamente na quantidade correspondente a 50g de álcool ao dia.
 - **Dieta pobre em cálcio** - Ingestão diária reduzida de alimentos com alto teor de cálcio como leite, derivados do leite e hortaliças.
 - **História familiar de OP** - antecedentes familiares de OP ou fraturas por trauma mínimo.

- **Uso de quimioterapia antineoplásica** - antecedentes de tratamento quimioterápico para algum tipo de neoplasia.
- **Uso de hormônio tireoidiano** - utilização regular de hormônios tireoidianos.
- **História de transplante renal** - antecedente de transplante renal.
- **Diagnóstico de *diabetes mellitus*, artrite reumatóide e espondilite anquilosante.**
- **História de cirurgia do trato digestivo** - antecedente de procedimento cirúrgico com retirada total ou parcial do estômago e/ou intestino delgado.

Não foi possível caracterizar o aspecto temporalidade de alguns FA à OP pela falta de dados nos questionários padrão.

Estes grupos foram delineados com ponto de corte de 20 em 20 anos levando-se em consideração o grupo de adultos jovens (*young adults*) do banco de dados de densitometria DPX -IQ.

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise estatística foi utilizado software STATA 7 (Stata Corp. 2001). Foram calculadas medidas de ocorrência epidemiológica, prevalência de OP e OE e prevalência de FA à OP.

Para medida de associação epidemiológica, calculou-se a razão de prevalências com intervalo de confiança de 95%, adotando-se erro tipo I (alfa) de 5%.

Na comparação de médias de idade entre os grupos de estudo foi utilizado o teste "t" de Student bicaudal. Para testar a associação de OP em CL e FP e OE em CL e FP, foi utilizado o teste do Qui-quadrado de Pearson sem correção de Yates.

Não foi realizada a análise de regressão logística por insuficiência numérica da amostra, tornando o modelo logístico não adequado aos dados de OP e OE.

5.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Do ponto de vista ético, o estudo não apresentou risco aos pacientes, utilizando dados de arquivos dos exames; não houve interferência ou modificações nos dados e foi mantido sigilo da identidade dos pacientes. O acesso aos dados dos pacientes foi autorizado pelo serviço de DO onde os exames foram realizados. O projeto teve a aprovação do comitê de ética da Maternidade Escola Climério de Oliveira.

6. **RESULTADOS**

6.1 Dados da Amostra

Este estudo selecionou 283 pacientes, 3,48% do total de questionários avaliados que preencheram os critérios de inclusão, com média de idade de 63,62 anos e desvio-padrão de 12,89 anos, cujas idades variaram de 20 a 95 anos.

As médias de idade dos pacientes com OP em CL e FP variaram em torno de 65 a 70 anos. Não houve diferença significativa entre as médias de idade ($p= 0,237$) dos pacientes com e sem OP em CL. Por outro lado, ocorreu uma diferença significativa entre as médias de idade entre pacientes com e sem OP em FP ($p= 0,0004$) (Tabela 1).

Tabela 1. Comparação das idades dos pacientes com osteoporose em coluna lombar e fêmur proximal.

	MÉDIA DE IDADE	DESVIO PADRÃO	DIFERENÇA
Com osteoporose em coluna lombar	65,31	13,02	
Sem osteoporose em coluna lombar	63,13	12,82	-2,17*
Com osteoporose em fêmur proximal	69,48	12,03	
Sem osteoporose em fêmur proximal	62,37	12,74	- 7,10**

* $p = 0,2357$

** $p = 0,0004$

As médias de idade dos pacientes com OE em CL e FP variaram em torno de 63 a 65 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de idade dos pacientes com e sem OE em CL ($p= 0,9064$) e nos com e sem OE em FP ($p= 0,1217$) (tabela 2).

Tabela 2. Comparação das idades dos pacientes com osteopenia em coluna lombar e fêmur proximal.

	MÉDIA DE IDADE	DESVIO PADRÃO	DIFERENÇA
Com osteopenia em coluna lombar	63,74	11,70	
Sem osteopenia em coluna lombar	63,55	13,61	-0,18*
Com osteopenia em fêmur proximal	65,04	11,93	
Sem osteopenia em fêmur proximal	62,63	13,47	- 2,41**

* $p = 0,9064$

** $p = 0,1217$

Os pacientes foram agrupados de acordo com a faixa etária (FE).

De 20 a 39 anos, 10 pacientes correspondem a 3,53%; de 40 a 59 anos, 88 pacientes correspondem a 31,10% e a partir de 60 anos, 185 pacientes correspondendo a 65,37% (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição dos pacientes de acordo com a faixa etária.

FAIXA ETÁRIA	NÚMERO (Nº)	PORCENTAGEM (%)
20 – 29 anos	10	3,53
40 – 59 anos	88	31,10
≥ 60 anos	185	65,37
Total	283	100,00

6.2 ANÁLISES DE PREVALÊNCIAS

Os resultados do estudo de prevalência demonstraram que a prevalência de osteoporose, nas regiões CL e/ou FP (geral), foi 29,68% e que todas as prevalências, tanto de OP como de OE tanto geral como de sítios isolados foram acima de 17%. A prevalência de OE geral foi quase o dobro da OP geral. Quando estudados os sítios separadamente, as

prevalências foram maiores no grupo da OE, principalmente na região de FP, porém sem significância estatística (Tabela 4).

Tabela 4. Prevalências de osteoporose em coluna lombar e/ou fêmur proximal (geral), coluna lombar isolada, fêmur proximal isolado e osteopenia em coluna lombar e/ou fêmur proximal (geral), coluna lombar isolada, fêmur proximal isolado.

SÍTIOS ESTUDADOS	OSTEOPOROSE		OSTEOPENIA	
	Nº	%	Nº	%
Coluna lombar e/ou fêmur proximal (geral)	84	29,68	163	57,60
Coluna lombar isolada	64	22,61	109	38,52
Fêmur proximal isolado	50	17,67	117	41,34

Quando avaliamos a prevalência de OP em relação à FE, notamos um padrão bimodal com o primeiro pico no grupo de pacientes de 20 a 39 anos, e o segundo, no grupo de pacientes acima dos 60 anos ou mais. Já na prevalência de OE, em relação à FE, houve um aumento com a idade, com tendência crescente (Tabela 5).

Tabela 5. Prevalências de osteoporose e osteopenia por faixa etária.

FAIXA ETÁRIA	OSTEOPOROSE		OSTEOPENIA	
	Nº	%	Nº	%
20 - 39 anos	3,0	30,00	3,0	30,00
40 - 59 anos	16,0	18,18	50,0	56,82
≥ 60 anos	65,0	35,14	111,0	59,46

Em relação aos FA à OP no total dos pacientes, os mais freqüentes foram sedentarismo, dieta pobre em cálcio, ingestão de café, uso de corticosteróides, *diabetes mellitus* e tabagismo. Houve outros FA, contudo estes foram desconsiderados da análise estatística devido à baixa prevalência (<5%). Dos mais freqüentes, chamam a atenção o sedentarismo e a dieta pobre em cálcio, e o menos freqüente dos FA selecionados foi o tabagismo (Tabela 6).

Tabela 6. Prevalência de fatores associados à osteoporose nos 283 pacientes.

FATORES ASSOCIADOS	Nº	%
Sedentarismo	257,0	90,81
Dieta pobre em cálcio	244,0	86,22
Ingestão de café	51,0	18,02
Uso de corticosteróides	27,0	9,54
<i>Diabetes Mellitus</i>	20,0	7,07
Tabagismo	16,0	5,67

Por outro lado, o estudo de prevalência de OP de acordo com os FA mostrou que esta patologia foi mais prevalente em pacientes que usavam corticosteróides. A maior associação encontrada foi entre OP e sedentarismo. A OP foi aproximadamente 3 vezes mais prevalente nos sedentários do que nos não sedentários, seguido da associação com uso de corticosteróides. Entretanto, estas associações não foram estatisticamente significantes. Notamos também uma associação negativa entre a doença e alguns fatores associados, principalmente dieta pobre em cálcio e uso de café, embora sem significância estatística (Tabela 7).

Tabela 7. Prevalência de osteoporose de acordo com fatores associados à osteoporose.

FATORES ASSOCIADOS	PREVALÊNCIA DE OSTEOPOROSE (%)	RAZÃO DE PREVALÊNCIA	INTERVALO DE CONFIANÇA 95%
Uso de corticosteróides	40	1,42	[0,87 - 2,34]
Sedentarismo	31	2,73	[0,92 - 8,03]
Dieta pobre em cálcio	27	0,67	[0,44 - 1,04]
<i>Diabetes Mellitus</i>	25	0,83	[0,38 - 1,81]
Tabagismo	25	0,83	[0,35 - 1,98]
Ingestão de café	21	0,68	[0,39 - 1,19]

No estudo de prevalência de osteopenia de acordo com FA, observamos que a prevalência de osteopenia foi maior no grupo de sedentarismo e de dieta pobre em cálcio. Houve uma associação positiva entre OE e sedentarismo e dieta pobre em cálcio, e uma associação negativa especialmente com *diabetes mellitus* e uso de corticosteróides, embora todas essas associações sem significância estatística (Tabela 8).

Tabela 8. Prevalência de osteopenia de acordo com fatores associados à osteoporose.

FATORES ASSOCIADOS	PREVALÊNCIA DE OSTEOPENIA (%)	RAZÃO DE PREVALÊNCIA	INTERVALO DE CONFIANÇA 95%
Sedentarismo	58	1,27	[0,83 - 1,95]
Dieta pobre em cálcio	58	1,14	[0,82 - 1,57]
Tabagismo	56	0,97	[0,62 - 1,52]
Ingestão de café	54	0,94	[0,71 - 1,23]
Uso de corticosteróides	48	0,82	[0,54 - 1,23]
<i>Diabetes Mellitus</i>	45	0,76	[0,46 - 1,26]

Estudando a prevalência de OP de acordo com FA em CL, os resultados mostraram que a prevalência foi maior no grupo com uso de corticosteróides e menor no grupo com ingestão de café, mas também houve associação positiva com uso de corticosteróides, tabagismo e especialmente sedentarismo. Por outro lado, houve associação negativa entre OP em CL e diversos FA, especialmente dieta pobre em cálcio, sendo esta a única estatisticamente significativa (Tabela 9).

Tabela 9. Prevalência de osteoporose em coluna lombar de acordo com fatores associados à osteoporose.

FATORES ASSOCIADOS	PREVALÊNCIA (%)	RAZÃO DE PREVALÊNCIA	INTERVALO DE CONFIANÇA 95%
Uso de corticosteróides	29	1,35	[0,72 – 2,53]
Tabagismo	25	1,11	[0,46 – 2,67]
Sedentarismo	23	2,05	[0,62 – 6,09]
Dieta pobre em cálcio	20	0,57	[0,35 – 0,92]
<i>Diabetes Mellitus</i>	20	0,87	[0,35 – 2,16]
Ingestão de café	17	0,74	[0,39 – 1,40]

A prevalência da OP em FP de acordo com FA mostrou-se maior no grupo com uso de corticosteróides. Houve uma maior associação positiva com sedentarismo e uma maior associação negativa com tabagismo, embora ambas sem significância estatística (Tabela 10).

Tabela 10. Prevalência de osteoporose em fêmur proximal de acordo com fatores associados à osteoporose.

FATORES ASSOCIADOS	PREVALÊNCIA (%)	RAZÃO DE PREVALÊNCIA	INTERVALO DE CONFIANÇA 95%
Uso de corticosteróides	25	1,54	[0,77 - 3,08]
<i>Diabetes Mellitus</i>	20	1,14	[0,45 - 2,85]
Sedentarismo	19	4,95	[0,71 - 34,43]
Dieta pobre em cálcio	17	0,98	[0,47 - 2,02]
Ingestão de café	13	0,74	[0,35 - 1,55]
Tabagismo	12	0,69	[0,18 - 2,60]

Em relação à OE em CL, de acordo com FA, a prevalência foi maior no grupo com tabagismo. Houve uma associação positiva maior com dieta pobre em cálcio e uma maior associação negativa com o grupo que usava corticosteróides, embora não tenha havido uma significância estatística.(tabela 11).

6.3 ANÁLISES DE ASSOCIAÇÕES

Tabela 11. Prevalência de osteopenia em coluna lombar de acordo com fatores associados à osteoporose.

FATORES ASSOCIADOS	PREVALÊNCIA DE OSTEOPENIA (%)	RAZÃO DE PREVALÊNCIA	INTERVALO DE CONFIANÇA 95%
Tabagismo	43	1,14	[0,64 - 2,03]
Dieta pobre em cálcio	40	1,58	[0,90 - 2,75]
Sedentarismo	39	1,47	[0,76 - 2,82]
Ingestão de café	35	0,89	[0,60 - 1,34]
<i>Diabetes Mellitus</i>	35	0,90	[0,48 - 1,67]
Uso de corticosteróides	25	0,65	[0,33 - 1,25]

No estudo de prevalência de OE em FP, de acordo com FA, houve uma maior prevalência no grupo de sedentarismo. Encontrou-se uma maior associação positiva com sedentarismo e uma associação negativa com tabagismo, embora sem significância estatística (tabela 12).

Tabela 12. Prevalência de osteopenia em fêmur proximal de acordo com fatores associados à osteoporose.

FATORES ASSOCIADOS	PREVALÊNCIA DE OSTEOPENIA (%)	RAZÃO DE PREVALÊNCIA	INTERVALO DE CONFIANÇA 95%
Sedentarismo	42	1,21	[0,70 - 2,09]
Dieta pobre em cálcio	41	0,94	[0,63 - 1,38]
Uso de corticosteróides	40	0,98	[0,63 - 1,58]
<i>Diabetes Mellitus</i>	35	0,83	[0,45 - 1,54]
Ingestão de café	33	0,77	[0,51 - 1,17]
Tabagismo	31	0,74	[0,35 - 1,56]

6.3 ANÁLISES DE ASSOCIAÇÕES

Analisando as tabelas de associações, observou-se uma associação estatisticamente significativa entre a presença de OP em CL e OP em FP (Tabela 13), assim como entre a presença de OE em CL e OE em FP (Tabela 14).

Tabela 13. Associação de osteoporose em coluna lombar e fêmur proximal.

	COM OSTEOPOROSE EM FÊMUR PROXIMAL		SEM OSTEOPOROSE EM FÊMUR PROXIMAL		TOTAL
	Nº	%	Nº	%	
Com osteoporose em coluna lombar	30	10,60	34	12,01	64
Sem osteoporose em coluna lombar	20	7,07	199	70,32	219
Total	50		233		283

* p < 0,0001

Tabela 14. Associação de osteopenia em coluna lombar e fêmur proximal.

	COM OSTEOPENIA EM FÊMUR PROXIMAL		SEM OSTEOPENIA EM FÊMUR PROXIMAL		TOTAL
	Nº	%	Nº	%	
Com osteopenia em coluna lombar	63	22,86	46	16,25	109
Sem osteopenia em coluna lombar	54	19,08	120	42,40	174
Total	117		166		283

* P < 0,000 1

A avaliação da distribuição percentual dos FA à OP, de acordo com a FE no total de pacientes estudados, mostrou que a prevalência do FA dieta pobre em cálcio, na FE de 20 a 39, foi significativamente diferente de zero (90%), o que quer dizer que este é o FA mais freqüente nesta FE. A prevalência de sedentarismo na faixa etária acima dos 40 anos (incluindo os 2 subgrupos: 40-59 anos e \geq 60 anos) foi significativamente diferente de zero, sendo o sedentarismo o FA mais freqüente nos pacientes acima 40 anos (Tabela 15).

Tabela 15. Distribuição percentual dos fatores associados à osteoporose de acordo com a faixa etária nos 283 pacientes.

FATORES ASSOCIADOS	FAIXA ETÁRIA								
	20 - 39			40 - 59			≥ 60		
	Nº	%	IC 95%	Nº	%	IC 95%	Nº	%	IC 95%
Tabagismo	2	20,00	[0,02 - 0,55]	6	6,82	[0,49 - 0,70]	8	4,32	[0,73 - 0,85]
Ingestão de café	3	30,00	[0,06 - 0,65]	14	15,91	[0,07 - 0,22]	34	18,38	[0,27 - 0,41]
Dieta pobre em cálcio	9	90,00	[0,55 - 0,99]	74	84,09	[0,63 - 0,82]	161	87,03	[0,11 - 0,22]
Sedentarismo	7	70,00	[0,34 - 0,93]	80	90,91	[0,69 - 0,87]	170	91,89	[0,11 - 0,22]
<i>Diabetes Mellitus</i>	0	0,0	[0,00 - 0,30]	3	3,41	[0,20 - 0,40]	17	9,19	[0,11 - 0,22]
Uso de corticosteróides	1	10,0	[0,00 - 0,44]	8	9,09	[0,69 - 0,87]	18	9,78	[0,12 - 0,24]

IC = Intervalo de Confiança

Na distribuição percentual dos FA à OP, de acordo com a FE em pacientes com OP e OE, demonstrou-se que a prevalência de sedentarismo na faixa etária acima dos 40 anos foi significativamente diferente de zero (>90%), sendo este FA o mais freqüente nesta faixa etária em ambos os grupos (OP e OE) (Tabelas 16 e 17).

Tabela 16. Distribuição percentual dos fatores associados à osteoporose de acordo com a faixa etária em pacientes com osteoporose.

FATORES ASSOCIADOS	FAIXA ETÁRIA								
	20 - 39			40 - 59			≥ 60		
	Nº	%	IC 95%	Nº	%	IC 95%	Nº	%	IC 95%
Tabagismo	1	33,33	[0,0 - 0,70]	1	6,25	[0,01-0,38]	2	3,08	[0,11-0,31]
Ingestão de café	1	33,33	[0,0 - 0,70]	1	6,25	[0,01-0,38]	9	13,85	[0,80-0,96]
Dieta pobre em cálcio	2	66,67	[0,0 - 0,90]	11	68,75	[0,01-0,38]	55	84,62	[0,42-0,67]
Sedentarismo	2	66,67	[0,0 - 0,90]	16	100,0	[0,04-0,45]	63	96,92	[0,50-0,74]
<i>Diabetes Mellitus</i>	0	0,0	[0,0 - 0,70]	1	6,25	[0,01-0,38]	4	6,15	[0,28-0,52]
Uso de corticosteróides	0	0,0	[0,0 - 0,70]	3	18,75	[0,11-0,58]	8	12,3	[0,68-0,88]

IC= Intervalo de confiança

Tabela 17. Distribuição percentual dos fatores associados à osteoporose de acordo com a faixa etária em pacientes com osteopenia.

FATORES ASSOCIADOS	FAIXA ETÁRIA								
	20 – 39			40 – 59			≥ 60		
	Nº	%	IC 95%	Nº	%	IC 95%	Nº	%	IC 95%
Tabagismo	0	0,0	[0,0–0,70]	4	8,00	[0,26–0,54]	5	4,55	[0,40–0,59]
Ingestão de café	0	0,0	[0,0–0,70]	7	14,00	[0,55–0,82]	21	19,09	[0,13–0,29]
Dieta pobre em cálcio	2	66,67	[0,0–0,90]	42	84,00	[0,28–0,56]	99	90,00	[0,95–0,99]
Sedentarismo	2	66,67	[0,0–0,90]	48	96,00	[0,33–0,62]	101	91,82	[0,05–0,17]
<i>Diabetes Mellitus</i>	0	0,0	[0,0–0,70]	1	2,00	[0,33–0,21]	8	7,27	[0,71–0,87]
Uso de corticosteróides	0	0,0	[0,0–0,70]	4	8,00	[0,26–0,54]	9	8,18	[0,82–0,94]

IC= Intervalo de confiança

7. **DISCUSSÃO**

Iniciamos a discussão pelos dados da amostra. O número de 283 pacientes que realizaram o exame num serviço de DO, no período de 1998 a 2002, equivalendo a aproximadamente 3.48% do total de exames realizados, naquele período no serviço, mostrou que o número de homens avaliados para OP ainda é menor em relação ao número de mulheres. Proporção semelhante é encontrada na literatura, com estudos clínicos sobre OP, onde há uma predominância clara de trabalhos voltados para OP feminina e um menor volume de estudos sobre a OP masculina. Isto provavelmente se deve a um erro conceitual difundido na classe médica de que a OP seria apenas uma doença que acomete o gênero feminino, devido ao peso da pós-menopausa, como fator de risco para OP. Contudo, estudos recentes vêm abordando a doença em homens e mostrando algumas peculiaridades, como a importância da osteoporose secundária, o comportamento diferente de pico de massa óssea masculina e de seu processo involutivo, além de taxas mais elevadas de mortalidade e morbidade pós-fraturas (Licata, A. 2003).

Embora o homem desenvolva a OP, a prevalência da OP masculina é menor do que a da mulher por algumas razões (Licata, A. 2003):

- **Maior pico de massa óssea** - O esqueleto masculino geralmente é mais forte, além de haver maior desenvolvimento de massa muscular.

- **Ausência da menopausa** - Não ocorre queda abrupta da produção de hormônios masculinos e os níveis de testosterona declinam lentamente.
- **Menor expectativa de vida** - Em relação à mulher, o homem tem menor expectativa de vida e, portanto, menos tempo para desenvolver osteoporose primária.
- **Viés de aferição** - Ausência de critérios específicos, na densitometria óssea, para o gênero masculino.

Atualmente, o Consenso Brasileiro de OP e o Consenso Brasileiro em Densitometria preconizam a realização de DO em homens acima de 70 e 65 anos de idade, respectivamente, ou a critério clínico na dependência da presença de fatores de risco. A média de idade da amostra foi de 63,62 anos com um desvio padrão de 12,89 anos, um pouco mais precocemente do que o preconizado nos consensos. Este dado pode estar relacionado ao interesse da instituição, especializada em doenças do aparelho locomotor (COT) no estudo da osteoporose. Podemos considerar este um viés de seleção uma vez que a instituição, na qual o estudo foi realizado, certamente possui especialidades médicas afins e que têm a preocupação com um diagnóstico precoce da osteoporose. Por outro lado, devido à pequena importância dedicada à OP masculina na prática clínica, a média de idade dos pacientes poderia ter sido ainda mais alta, demonstrando que a OP é vista ainda como uma doença exclusiva do idoso.

Semelhante ao dado da literatura, pôde-se observar significativa diferença da idade entre o grupo com e sem OP em FP, fortalecendo a importância de idade no desenvolvimento da osteoporose no FP, diferentemente da OP na CL, quando o processo se inicia mais precocemente, tornando o efeito fratura vertebral mais freqüente em pacientes mais jovens, especialmente mulheres na pós-menopausa, quando comparado com a freqüência da fratura osteoporótica de fêmur (Orwoll, E. S. 1990 I).

A avaliação somente de pacientes com OE demonstrou que não houve diferença significativa na comparação da média da idade, fortalecendo a importância da idade no desenvolvimento da perda de massa óssea. A média de idade dos osteopênicos foi mais baixa quando comparada com os osteoporóticos.

A distribuição de pacientes por idade, baseada nas faixas etárias do banco de dados do aparelho de densitometria, mostrou que 65,37% da amostra tinham acima de 60 anos de idade (tabela 1) podendo demonstrar direcionamento da classe médica especialmente, de pacientes com idades mais avançadas para estudos da massa óssea. Contudo, apesar do grande peso que deve ser dado ao fator idade, outros fatores de risco devem ser analisados especialmente em relação ao estudo de massa óssea e a prevenção da OP masculina, sendo os fatores secundários mais prevalentes do que os processos involutivos (Paula, A. P. 2000; Peris, P. 1995 I; Baillie, S. P. 1992; Francis, R. M. 1989; Eastell, R. 1998; Kaufman, J. M. 2000).

A prevalência de OP de 29,68% e de OE de 57,60%, sendo estas mais elevadas do que os dados da literatura de aproximadamente 20%, podem ser justificadas por diversos motivos (Licata, A. 2003):

- A. Pode ter havido um viés de seleção, com o direcionamento de pacientes dentro de um hospital considerado centro de referência na cidade de Salvador-Ba, para doenças ósseas, aumentando a prevalência na amostra.
- B. Por um viés de aferição, uma vez que os dados foram coletados em um serviço de DO já em funcionamento, onde os pacientes são encaminhados por médicos assistentes que trabalham com osteoporose e, conseqüentemente, avaliam a massa óssea dos pacientes com maior freqüência.
- C. A prevalência pode ter sido mais elevada na amostra, por refletir uma parcela da população que apresenta diversos FA à OP, especialmente sedentarismo, podendo ser este um aspecto cultural da cidade de Salvador.

Zerbini e Colaboradores encontraram dados semelhantes aos da literatura, estudando pacientes do gênero masculino na cidade de São Paulo-SP (Zerbini, C. A. 2000). Embora este trabalho possua um delineamento diferente do nosso estudo, pode demonstrar que talvez ocorra uma diferença regional brasileira, quanto à prevalência de OP, uma vez que, por ser um

país tão grande e com uma diversidade enorme de costumes, tudo isso pode influenciar na massa óssea.

Diante disto, esta amostra apresenta importância, pois acrescenta dados da população baiana, contudo reconhece a presença da validade interna e pouca validade externa dos resultados de prevalência.

Houve também uma maior prevalência de osteopenia tanto na CL e/ou FP, como nos sítios estudados separadamente, em comparação com OP (tabela 4). É possível que estes dados se devam ao processo mais lento de perda de massa óssea no gênero masculino (pela ausência do processo de menopausa), uma vez que a maioria dos pacientes estudados já se encontrava na faixa etária em que se inicia o processo de perda óssea, contudo sem chegar a níveis de osteoporose. Os resultados dos pacientes com OE também devem ser valorizados e estes pacientes devem ser orientados do ponto de vista preventivo e terapêutico, pois é neste momento que o médico assistente deve atuar intensamente na tentativa de retardar a perda óssea.

Quando estudamos a prevalência de OP distribuída pela FE, encontramos o mesmo padrão bimodal de prevalência no gênero masculino descrito na literatura (Licata, A. 2003), com o primeiro pico numa FE mais baixa, pela influência dos fatores de risco nesta idade, apesar do número reduzido de pacientes na faixa de 20 a 39 anos desta amostra; e o segundo em pacientes com idades mais avançadas, sofrendo um processo involutivo.

Isto demonstra a importância da detecção de fatores de risco para OP e do encaminhamento precoce para avaliação de massa óssea destes pacientes para o diagnóstico de perda de massa óssea e melhor sucesso terapêutico, atuando diretamente na morbimortalidade desta doença. Contudo, estudos populacionais com maior rigor metodológico devem ser realizados para traçar um perfil de prevalência de OP masculina no Brasil.

Ao revisarmos alguns dos fatores de risco para OP, o hipogonadismo é o mais bem caracterizado no gênero masculino, porém nesta amostra, devido a um viés de aferição, não foi possível caracterizá-lo clínica e laboratorialmente, uma vez que o estudo foi baseado em dados colhidos do questionário padrão, preexistente, que apresenta limitações quanto à investigação deste FA.

Um outro fator de risco de extrema importância que não foi avaliado nesta amostra é a etnia. Diversos trabalhos na literatura já descreveram a imensa miscigenação racial, especialmente no estado da Bahia, o que dificulta o enquadramento da maioria dos pacientes em grupos raciais. (Kriegerh, H. N. E. M. 1965; Azevedo, E. S. 1982). Então, a variável raça foi desconsiderada desde o momento de formulação da ficha de protocolo.

Entre outros FA pesquisados, o uso de corticosteróides e o sedentarismo tiveram suas prevalências destacadas (40% e 31% respectivamente), com dados semelhantes na literatura (Licata, A. 2003;

Alves, A. M. R. 1996; Notelovitz, M. 1999; Bronner, F. 2003; Snow-Harter, C. 1992; Greendale, G. A. 1995; Klein, R. F. 1994; Jackson, J. A. 1990). Alguns FA foram desconsiderados, por sua baixa prevalência, da análise estatística, o que também pode dever-se a um viés de aferição.

Além do uso de corticosteróides e do sedentarismo, dieta pobre em cálcio, o tabagismo, o diagnóstico de *diabetes mellitus* e a ingestão de café também foram considerados, sendo este último o de menor prevalência (21%) (Tabela 7). Mais uma vez, apesar de dados semelhantes aos da literatura, esta amostra revela alguns FA mais prevalentes que outros. Entretanto não podemos ignorar que estes dados foram fornecidos de forma espontânea pelos pacientes que preencheram o questionário padrão, podendo ter ocorrido alguns vieses de aferição quanto à especificação dos FA, além da ausência de dados de grande relevância como hipogonadismo e temporalidade do FA, por tratar-se de um questionário preexistente e não direcionado a este estudo especificamente. Apesar de todos os questionários terem sido revisados, para confirmação dos dados, quando da realização o exame.

Quando avaliada a prevalência de OP de acordo com FA, ganham importância o sedentarismo e o uso de corticosteróides, todavia, ao contrário dos dados da literatura, a dieta pobre em cálcio (Kelly, P. J. 1990; Notelovitz, M. 1999; Orwoll, E. S. 1990 I; Wickhan, C. A. 1989) e a ingestão de café (Hasling, C. 1992) surgiram como uma associação negativa para OP, sendo

este um achado não esperado e justificado provavelmente por um viés de seleção e aferição (tabela7).

Na avaliação dos osteopênicos, sedentarismo e dieta pobre em cálcio ganharam importância e, mais uma vez, alguns FA como uso de corticosteróides e diagnóstico de *diabetes mellitus* apresentaram associação negativa não esperada provavelmente relacionada também aos vieses. A ingestão de café, como fator de risco para OP, apresenta resultados contraditórios na literatura, sem um consenso, até o momento, em relação ao real papel deste fator no desencadeamento de perda óssea (Hasling, C. 1992).

Por outro lado, também em relação à perda de massa óssea no diabético, ainda não há resultados contundentes de como este processo ocorre. Mas, em se tratando de diabetes tipo II, pode haver realmente um fator protetor para OP relacionado ao tecido adiposo (Zeigler, R. 1992; Leidig-Bruckner, G. 2001), embora os dados desta amostra não apresentem significância estatística.

A prevalência de OP, em sítios separados (CL e FP) de acordo com FA, destaca o uso de corticosteróides, contudo sem significância estatística. Sendo que na CL houve uma associação negativa estatisticamente significativa com dieta pobre em cálcio, provavelmente por viés de seleção, aferição e tamanho da amostra reduzida (tabela 9 e 10).

As prevalências de OE em sítios separados (CL e FP) destacaram a dieta pobre em cálcio como FA protetor, dado este contrário à literatura e aos dados de prevalência da OP, confirmando a importância dos vieses.(tabela 11 e 12).

É importante destacar os resultados apresentados nas tabelas de 9 a 12, que apresentam intervalos de confiança muito grandes e isto se relaciona com o tamanho pequeno da amostra, assim como influencia a significância estatística. A amostra deste estudo quando levamos em conta a OP, OE e FA, apresenta um número reduzido de pacientes em cada subgrupo, levando ao aumento do intervalo de confiança e reduzindo a possibilidade de significância estatística.

Ocorreu uma associação significativa entre a prevalência da presença conjunta da OP e OE em sítios diferentes (CL e FP), dado que encontra respaldo na literatura, uma vez que o processo de redução da massa óssea e até da osteoporose é um fenômeno gradativo sistêmico que envolve alteração do metabolismo ósseo de forma global (tabela 13 e 14), não sendo incomum na literatura o destaque do processo envolvendo tanto osso trabecular (predominante no esqueleto axial) como osso cortical (predominante no fêmur proximal) de forma homogênea, principalmente em pacientes com idade mais avançada (Notelovitz, M. 1999; Frisoli, A. 2000).

Avaliando os FA à OP, tanto na amostra total, quanto nos pacientes com OP e OE isoladamente, numa distribuição por faixa etária,

notamos uma maior proporção de sedentarismo nos pacientes acima de 40 anos de idade. Este dado encontra fundamento na literatura uma vez que pacientes com idades mais avançadas tendem a praticar menos atividades físicas (Notelovitz, M. 1999; Frisoli, A. 2000). Por outro lado, o viés de aferição dos FA pode ter influenciado na valorização de sedentarismo ou na desvalorização de outros FA à OP.

Vale a pena discutir a importância dos resultados deste estudo como um todo. Trata-se de um estudo com limitações, principalmente relacionadas ao viés de seleção, aferição e tamanho da amostra, por motivos já citados, relacionados com a amostra de conveniência. Por outro lado, apesar de ausência de validade externa, soma dados interessantes à escassa literatura brasileira e baiana direcionada à OP masculina, no que se refere à prevalência, FE e FA à OP e OE.

Mais estudos deverão ser realizados, com maior rigor metodológico, para um melhor entendimento desta patologia no homem, principalmente o homem brasileiro, em especial o baiano, pois a OP masculina infelizmente permanece sendo sub-diagnosticada, e inadequadamente tratada.

12. **CONCLUSÕES**

1. A pesquisa de osteoporose através da DO, nesta amostra, foi menos freqüente nos homens do que nas mulheres. Apenas 3,48% do total de pacientes que realizaram o exame no serviço.
2. A prevalência de OP masculina em um serviço de DO na cidade de Salvador-Bahia, foi maior (29,68%) que a descrita na literatura (20%).
3. A prevalência de OE, nesta amostra, foi maior do que a prevalência da OP.
4. A idade avançada foi um FA à OP importante para presença de OP.
5. A prevalência de OP no homem, nesta amostra, obedeceu a um padrão bimodal em relação à idade, com um pico no grupo de 20 a 39 anos e outro no grupo acima dos 60 anos, semelhante à literatura.
6. Nesta amostra, o uso de corticosteróides e o sedentarismo foram os FA à OP mais freqüentes, e a ingestão de café, o menos freqüente entre os pacientes com OP.

**REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

1. Abe, E.; Yamamoto, M.; Taguchi, Y.; Lecka-czernick, B.; O'Brien, C. A.; Economides, N.A. et al. Essential requirement of BMPs-2/4 for both osteoblast and osteoclast formation in murine bone marrow cultures from adult mice: antagonism by noggin. *J. Bone Miner. Res.* 2000; 15(4):663-73.
2. Alves, A. M. R. Estudo das Alterações osteometabólicas decorrentes de uso prolongado de hormônio tireoidiano. [Dissertação Mestrado em Medicina Interna] Famed/UFBA, 1996.
3. Amin, S.; Zhanog, Y.; Sawin, C. T.; Evans, S. R.; Honnan, M. T.; Kiel, D. P. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 2000; 133:951-63.
4. Anijar, J. R. Densitometria Óssea. In: Szejnfeld, V. L. (Ed), *Osteoporose-Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo: Sarvier; 2000.
5. Azevedo, E. S.; Fortuna, C. M. M.; Silva, K. M. C.; Sousa, M. G. F.; Machado, M. A.; Lima, A. M. V. D. et al. Spread and diversity of human populations in Bahia, Brazil. *Human Biology* 1982; 52(2):329-41.
6. Baidman, I.; Baris, C.; Wood, L.; Selby, J.; Adams, A.; Freemont, A. et al. Preliminary evidence for impaired estrogen receptor protein expression in osteoblast and osteocytes from men with idiopathic osteoporosis. *Bone* 2000; 26(5):423-7.
7. Baillie, S. P.; Davison, C. E.; Johnson, F. J.; Francis, R. M. Pathogenesis of vertebral crush fractures in men. *Age Ageing* 1992; 21(2):139-41.
8. Baker, R.; Lynch, J.; Ferguson, L.; Priestley, L.; Sykes, B. PCR detection of five restriction site dimorphisms at the type I collagen loci COL1A1 COL1A2. *Nucleic Acids Res.* 1991; 19(15):4315-22.

9. Baron, R. Anatomy and ultrastructure of bone. In: Riggs, L.; Melton, L. J. 3rd. (Ed), Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and management. New York (NY): Raven Press; 1988.
10. Baumgrass, R.; Felsenberg, D.; Price, P. A. The cross-reactivities of cathepsin of generated bone GLA protein-fragments in different immunoassays. *J. Bone Miner. Res.* 1995; 10:339-42.
11. Behre, H. M.; Kliesch, S.; Leifke, F. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82(8):2386-90.
12. Bengner, V.; Johnel, O.; Redlund-Johnell, I. Changes in incidence and prevalence of vertebral fractures during 30 years. *Calcif. Tissue Int.* 1988; 42: 293-6.
13. Bianco, A. C. Regulação endócrina da homeostase do cálcio. In: Ayres, M. M. (Ed), *Fisiologia Humana*. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara-Koogan; 1991.
14. Bilezikian, J. P.; Morishima, A.; Bell, J.; Grumbach, M. M. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339(9):599-603.
15. Bollen, A. M.; Eyre, D. R. Bone resorption rates in children monitored by urinary assay of collagen type I cross-linked peptides. *Bone* 1994; 15(1):31-4.
16. Bonjour, J. P., Theintz, G.; Buchs, B. Critical years and stages of puberty of spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 73:555-9.
17. Borges, J. L. C.; Eis, S. R.; Souza, A. C. A.; Hollanda, R. ultrasonometria Óssea:o mito e a realidade. *Posição oficial SBDens/DDO-CBR. Reprodução e Climatério* 1998; 13(4): 102-11.

18. Boyle, W. J.; Kung, Y.; Lacey D. L. Osteoprotegerin ligand is required for murine osteoclastogenesis. *Bone* 1998; 23:189-93.
19. Bronner, F. Calcium nutrition and metabolism. *Dent. Clin. North Am.* 2003; 47(2):209-24.
20. Calvo, M. S.; Eyre, D. R.; Gundberg, C. M. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr. Rev.* 1996; 17(4):333-68.
21. Cameron, J. R.; Sorenson, J. Measurement of bone mineral in vivo an improved method. *Science* 1963; 142:230-2.
22. Carcangiu, M. L.; Bianchi, S.; Savino, D.; Voynick, I. M.; Rosai, J. Follicular hurtle cell tumors of thyroid gland. *Cancer* 1991; 68(9):1944-53.
23. Center, J. R.; Nguyen, T. V.; Sambrook, P. N.; Eisman, J. A. Hormonal and biochemical parameters in the determination of osteoporosis in elderly men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84(10):3626-35.
24. Charles, P.; Hasling, C.; Risteli, L.; Risteli, J.; Mosekilde, L.; Eriksen, E. F. Assessment of bone formation by biochemical markers in metabolic bone disease: separation between osteoblastic activity at the cell and tissue level. *Calcif. Tissue Int.* 1992; 51(6):406-11.
25. Cheung, C. K.; Panesar, N. S.; Haines, C.; Masarei, J.; Swaminathan, R. Immunoassay of a tartarate-resistant acid phosphatase in serum. *Clin. Chem.* 1995; 41:679-86.
26. Colwell, A.; Russel, R. G. G.; Eastell, R. Factors affecting assay of urinary 3- hydroxypyridinium cross links of collagen as markers of bone resorption. *Eur. J. Clin. Invest.* 1993; 23:341-9.

27. Cooper, C.; Atkinson, E. J.; Wahner, H. W.; O'Fallon, W. M.; Riggs, B. L.; Judd, H. L. et al. Is caffeine consumption a risk factor for osteoporosis? *J. Bone Miner. Res.* 1992; 7(4):465-72.
28. Cooper, C.; Campion, G., Melton, L. J. 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporosis Int.* 1992; 2(6):285-9.
29. Cooper, C.; Atkinson, E. J.; O'Fallon, W. M.; Melton, L. J. 3rd. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester (Minnesota), 1985-1989. *J. Bone Miner. Res.* 1992; 7(2):221-7.
30. Cohen-Solal, M. E.; Baudoin, C.; Omouri, M.; Kuntz, D.; De Vernejoul, M. C. Bone mass in middle-aged osteoporotic men and their relatives: familial effect. *J. Bone Miner. Res.* 1998; 13(12):1909-14.
31. Consenso Brasileiro em Densitometria - SBDens. Congresso Brasileiro de Densitometria Clínica, 2004.
32. Cossermelli, W. Osteoporose. In: Cossermelli, W. (Ed), *Terapêutica em Reumatologia*. São Paulo (SP): Lemas; 2000.
33. Cummings, S. R.; Cauley, J. A.; Palermo, L.; Ross, P. D.; Wasnich, R. D.; Black, D. et al. Racial differences in hip axis lengths might explain racial differences in rates of hip fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Osteoporos. Int.* 1994; 4(4): 226-8.
34. Daniel, T. B. Metabolic bone disease. In: John, N. (Ed), *Textbook of Primary Care Medicine*. St. Louis (CV): Mosby Publisher; 1996.
35. De Marchi, S.; Cecchin, E.; Basile, A.; Bertotti, A.; Nardini, R.; Bartoli, E. Renal tubular dysfunction in chronic alcohol abuse. Effects of abstinence. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329(26):1927-34.

36. Delmas, P. D; .Biochemical markers of bone turnover for the clinical investigation of osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 1993; 3:81-6.
37. Demers, L. M.; Costa, L.; Chinchilli, V. M.; Gaydos, L.; Curley, E.; Lipton, A. Biochemical markers of bone turnover in patients with metastatic bone disease. *Clin. Chem.* 1995; 41(10):1489-94.
38. Diamond, T.; Stiel, D.; Posen, S. Osteoporosis in hemochromatosis: iron excess gonadal deficiency, or other factors? *Ann. Intern. Med.* 1989; 110(6):430-9.
39. Diamond, T.; Stiel, D.; Lunzer, M.; Wilkinson, M.; Posen, S. Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis. *Am. J. Med.* 1989; 86:282-8.
40. Diamond, T. H. Hip fracture in elderly men: prognostic factors and outcomes. *Med. J. Aust.* 1997; 167(8):412-5.
41. Diamond, T.; Sambrook, P.; Williamson, M.; Flicker, L.; Nowson, C.; Fiatarone-Singh, M. et al. Men and Osteoporosis. *Austr. Fam Physician.* 2001; 30(8):781-5.
42. Diaz-Lopez, J. B.; Naves Diaz, M.; Gomez Alonso, C.; Fernandez Martin, J. L.; Rodriguez Rebollar, A. ; Cannata Andia, J. B. Prevalência de fractura vertebral em população asturiana mayor de 50 anos de acuerdo com diferentes critérios radiológicos. *Med. Clin. (Barc)* 2000; 115(9): 326-31.
43. Dunstan, C. R.; Evans, R. A.; Hills, E.; Wongs, S. Y.; Higgs, R. J. Bone death in hip fracture in the elderly. *Calcif. Tissue Int.* 1990; 47(5): 270-5.
44. Eastell, R.; Robins, S. P.; Colwell, T.; Assisri, A. M.; Riggs, B. L.; Russell, R. G. Evaluation of bone turnover in type I osteoporosis using

biochemical markers specific for both bone formation and bone resorption. *Osteoporos. Int.* 1993; 3(5):255-60.

45. Eastell, R.; Boyle, I. T.; Compston, J.; Cooper, C.; Fogelman, I.; Francis, R. M. et al. Management of male osteoporosis: report of the UK Consensus Group. *Q. J. M.* 1998; 91(2):71-92.
46. Elffors, I.; Allander, E.; Kanis, J. A.; Gullberg, B.; Johnell, O.; Dequeker, J. et al. The variable incidence of hip fracture in southern Europe: The MEDOS Study. *Osteoporos. Int.* 1994; 4(5):253-63.
47. Epstein, S.; Shane, E.; Bilezikian, J. P. Organ transplantation and osteoporosis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1995; 7(3):255-61.
48. Eulry, F.; Bauduceau, B.; Lechevalier, D.; Magnin, J. In: Fernandes, C. E. e Pereira-Filho, A. S. (Ed), *Manual de orientação*. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia Climatério; 1995.
49. Eyre, D. R.; Koob, T. J.; Van Ness, K. P. Quantitation of hydroxypyridinium cross links in collagen by high-performance liquid chromatography. *Anal. Biochem.* 1984; 137(2):380-8.
50. Eyre, D. R. Editorial: New biomarkers of bone resorption. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 74:470-7.
51. Eyre, D. R. The specificity of collagen cross-links as markers of bone and connective tissue degradation. *Acta. Orthop. Scand.* 1995; 266:166-70.
52. Ezzat, S.; Melmed, S.; Endres, D.; Eyre, D. R.; Singer, F. R. Biochemical assessment of bone formation and resorption in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 76(6):1452-7.

53. Fareley, J. R.; Fitzsimmons, R.; Taylor, A. K.; Jorch, U .M.; Lau, K. H. Direct effects of ethanol on bone resorption and formation in vitro. *Arch. Biochem. Biophys.* 1985; 238(1):305-14.
54. Felson, D. T.; Kiel, D. P.; Anderson, J. J.; Kannel, W. B. Alcohol consumption and hip fractures: The Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.* 1988; 128(5):1102-10.
55. Fernandes, I. C.; Freire, C. R. S.; Peres, M. C. M.; Machado, M. J.; Teixeira, S. M. F.; Moura, W. B. et al. Osteoporose Epidemiologia. *J. B. M.* 2002; 82(4): 32-7.
56. Finkelstein, J. S.; Klibanski, A.; Neer, R. M.; Greenspan, S. L.; Rosenthal, D. I.; Crowley, W. F. Jr. Osteoporosis in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106(3): 354-61.
57. Finkelstein, J. S.; Klibanski, A.; Neer, R. M.; Doppelt, S. H.; Rosenthal, D. I.; Segre, G. V. et al. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 69(4):776-81.
58. Finkelstein, J. S.; Neer, R. M.; Biller, B. M.; Crawford, J. D.; Klibanski, A. Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326(9): 600-4.
59. Finkelstein, J. S.; Klibanski, A.; Neer, R. M. A longitudinal evaluation of bone mineral density in adult men with histories of delayed puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81(3): 1152-5.
60. Francis, R. M.; Peacock, M.; Marshall, D. H.; Horsman A.; Aaron, J. E.; Spinal osteoporosis in men. *Bone Miner. Res.* 1989; 5(3):347-57.
61. Frisoli, A. Osteoporose no Idoso. In: Szejnfeld, V. L. (Ed), *Osteoporose-Diagnóstico e Tratamento.* São Paulo (SP): Sarvier; 2000.

62. Garnero, P.; Delmas, P. D. Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone diseases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 77(4):1046-53.
63. Garnero, P.; Grimaux, M.; Seguin, P.; Delmas, P. D. Characterization of immunoreactive forms of human osteocalcin generated in vivo and in vitro. *J. Bone Miner. Res.* 1994; 9(2): 255-64.
64. Garnero, P.; Gineyts, E.; Arbault, P.; Chistiansen, C.; Delmas, P. D. Different effects of bisphosphonate and estrogen therapy on free and peptide-bound bone cross-links excretion. *J. Bone Miner. Res.* 1995; 10(4): 641-9.
65. Gennari, C.; Martini, G.; Nuti, R. Secondary osteoporosis. *Aging (Milano)* 1998;10(3):214-24.
66. Gilsanz, V.; Gibbens, D. T.; Roe, T. F.; Carlson, M.; Senac, M. O.; Bolchat, M. I. et al. Vertebral bone density in children: effect of puberty. *Radiology* 1988; 166(3):847-50.
67. González-Calvin, J. L.; Garcia-Sanchez, A.; Bellot, V.; Munoz-torres, M.; Raya-Alvarez, E.; Salvatierra-Rios, D. Mineral metabolism, osteoblastic function and bone mass in chronic alcoholism. *Alcohol Alcohol.* 1993; 28(5):571-9.
68. Gorai, I.; Chaki, O; Nakayama, M.; Minaguchi, H. Urinary biochemical markers for bone resorption during the menstrual cycle. *Calcif. Tissue Int.* 1995; 57(2):100-4.
69. Grant, S. F.; Reid, D. M.; Blake, G.; Herd, R.; Fogelman, I.; Ralston, S. H. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp I binding site in the collagen type I alpha I gene. *Nat. Gent.* 1996; 14(2):203-5.

70. Greendale, G. A.; Barrett-Connor, E.; Edelstein, S.; Ingles, S.; Haile, R. Lifetime leisure exercise and osteoporosis. The Rancho Bernardo study. *Am. J. Epidemiol.* 1995; 141(10):951-9.
71. Greendale, G. A.; Edelstein, S.; Barrett-Connor, E. Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: The Rancho Bernardo Study. *J. Bone Miner. Res.* 1997; 12(11):1833-43.
72. Grisso, J. A.; Chiu, G. Y.; Maislin, G.; Steinmann, W. C.; Potale, J. Risk factors for hip fractures in men: a preliminary study. *J. Bone Miner. Res.* 1991; 6(8):865-8.
73. Gueguen, R.; Jouanny, P.; Guillemin, F.; Kuntz, C.; Pourel, J.; Siest, G. Segregation analysis and variance components analysis of bone mineral density in healthy families. *J. Bone Miner. Res.* 1995; 10(12):2017-22.
74. Halbe, H. W. Osteoporose - Fatores de risco, hormônios ovarianos e prevenção. *Rev. Bras. Med.* 1999; 56:4-12.
75. Hansen, M. A. Assessment of age and risk factors on bone density and bone turnover in healthy premenopausal women. *Osteoporos. Int.* 1994; 4(3):123-8.
76. Harman, S. M.; Metter, E. J.; Tobin, J. D.; Pearson, J.; Blackman, M. R. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86(2): 724-31.
77. Hasling, C.; Sondergaard, K.; Charles, P.; Mosekilde, L. Calcium metabolism in postmenopausal osteoporotic women is determined by dietary calcium and coffee intake. *J. Nutr.* 1992; 122 (5):1119-26.

78. Holbrook, T. L.; Barrett-Connor, E. A Prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. *B. M. J.* 1993; 306(6891):1506-9.
79. Hopper, J. L.; Seeman, E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N. Eng. J. Med.* 1994; 330(6):387-92.
80. Hughes, D. E.; Dai, A.; Tiffée, J. C.; Li, H. H.; Mundy, G. R.; Boyce, B. F. et al. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta. *Nat. Med.* 1996; 2(10):1132-6.
81. Hughes, D. E.; Boyce, B. F. Apoptosis in bone physiology and disease. *Mol. Pathol. Mol.* 1997; 50(3):132-7.
82. Iqbal, M. M. Osteoporosis: epidemiology, diagnosis and treatment. *South. Med. J.* 2000; 93(1):2-18.
83. Jackson, J. A.; Kleerekoper, M.; Parfitt, A. M.; Rao, D. S.; Villanueva, A.R.; Frame, B. Bone histomorphometry in hypogonadal and eugonadal men with spinal osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 65(1): 53-8.
84. Jackson, J. A.; Kleerekoper, M. Osteoporosis in men: diagnosis, pathophysiology, and prevention. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69(3):137-52.
85. Jilka, R. L.; Weinstein, R. S.; Bellido, T.; Parfitt, A. M.; Manolagas, S. C. Osteoblast programmed cell death (apoptosis): modulation by growth factors and cytokines. *J. Bone Miner. Res.* 1998; 13(5):793-802.
86. Jilka, R. L. Cytokines, bone remodeling, and estrogen deficiency: a 1998 update. *Bone* 1998; 23(2):75-81.

87. Jones, G.; Nguyen, T. V.; Sambrook, P.; Kelly, P. J.; Gilbert, C.; Eisman, J. A. Progressive loss of bone in the femoral neck elderly people: longitudinal findings from the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *B. M. J.* 1994; 309(6956):691-5.
88. Josse, R.G. Prevention and management of osteoporosis: Consensus Statements from Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada 3. Effects of ovarian hormone therapy on skeletal and extraskeletal tissues in women. *C. M. A. J.* 1996; 155 (7):929-34.
89. Kanis, J. A. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos. Int.* 1994; 4(4):368-81.
90. Kanis, J. A.; Gullberg, B.; Allander, E.; Elffors, I.; Ranstam, J.; Ribot, C. Risk Factors of hip fracture in men from Southern Europe : The MEDOS Study. *Mediterranean Osteoporosis Study. Osteoporosis Int.* 1999; 9(1):45-54.
91. Katznelson, L.; Finkelstein, J. S.; Schoenfeld, D. A.; Rosenthal D. I.; Anderson, E. J.; Klibanski, A. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81(12):4358-66.
92. Kaufman, J. M.; Jochenell, O.; Abadie, E.; Adamis, S. Background for study on the treatment of male osteoporosis: state of the art. *Ann. Rheum. Dis.* 2000; 59(10):765-72.
93. Kelepouris, N.; Harper, K. D.; Gannon, F.; Kaplan, F. S.; Haddad, J. G. Severe osteoporosis in men. *Ann .Intern. Med.* 1995; 123(6):452-60.
94. Kelly, P. J.; Pocock, N. A.; Sambrook, P. N.; Eisman, J. A. Dietary calcium, sex hormones, and bone mineral density in men. *B. M. J.* 1990; 300(6736):1361-4.

95. Khosla, S.; Melton, L. J. 3rd.; Atkinson, E. J.; O'Fallon, W. M.; Klee, G. G.; Riggs, B. L. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83(7):2266-74.
96. Khosla, S.; Melton, L. J. 3rd.; Atkinson, E. J.; O'Fallon, W. M. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86(8):3555-61.
97. Kiebzak, G. M.; Beinart, G. A.; Perser, K.; Ambrose, C. G.; Siff, S. J.; Heggeness, M. H. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162(19):2217-22.
98. Klein, R. F.; Orwoll, E. S. Pathogenesis and therapeutic considerations. *Endocrinology* 1994; 4:252-8.
99. Klein, R. F. Alcohol-induced bone disease: impact of ethanol on osteoblast proliferation. *Alcohol Clin. Exp. Med.* 1997; 21:392-9.
100. Krabbe, S.; Hummer, L.; Christiansen, C. Longitudinal study of calcium metabolism in male puberty. Relationship between mineralization and serum testosterone. *Acta Paediatr. Scand.* 1984; 73(6):750-5.
101. Kriegerh, H .N. E. M.; Morton, N. E.; Mi, M. P.; Azevedo, E. S.; Freire-Maia, A.; Yasuda, N. Racial admixture in north eastern Brazil. *Am. Hum. Genet.* 1965; 29:113-25.
102. Lacey, D. L.; Timms, E.; Tan, H. L.; Kelly P. J.; Dunstan, C. R.; Burgess, T. et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation . *Cell* 1998; 93(2):165-76.
103. Laitinen, K.; Valimaki, M. Alcohol and bone. *Calcif. Tissue Int.* 1991; 49:70-3.

104. Leidig-Bruckner, G.; Ziegler, R. *Diabetes mellitus* a risk for osteoporosis? *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2001; 109(Suppl 2):493-514.
105. Licata, A. Osteoporosis in men: suspect secondary disease first. *Cleve. Clin. J. Med.* 2003; 70(3):247-54.
106. Ljunghall, S.; Johansson, A. G.; Burman, P.; Kampe, O.; Lindh, E.; Karlsson, F. A. Low plasma levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in male patients with idiopathic osteoporosis. *J. Intern. Med.* 1992; 232(1):59-64.
107. Lopez-Gavilanes, E.; Gonzales Parra, E.; de la Piedra, C.; Caramelo, C.; Rapado, A. Clinical usefulness of serum carboxyterminal propeptide of procollagen I and tartarate-resistant acid phosphatase determinations to evaluate bone turnover in patients with chronic renal failure. *Miner. Electrolyte Metab.* 1994; 20(5):259-64.
108. Luckey, M. M. Radial and vertebral bone density in white and black women: evidence for racial differences in premenopausal bone homeostasis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 69(4):762-70.
109. Lukert, B. P. Glucocorticoid and drug-induced osteoporosis. In: Favus, M.J. (Ed.) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1986.
110. Manolagas, S. C.; Jilka, R. L. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling: emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N. Eng. J. Med.* 1995; 332(5): 305-11.
111. MacAdams, M. R.; White, R. H.; Chipps, B. E. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann. Intern. Med.* 1986; 104(5):648-51.

112. Marie, P. J.; de Vernejoul, M. C.; Connes, D.; Hott, M. Decreased DNA synthesis by cultured osteoblastic cell in eugonadal osteoporotic men with defective bone formation. *J. Clin. Invest.* 1991; 88(4):1167-72.
113. Marone, M. M. S. ; Lewin, S.; Bianco, A. C.. Importância clínica e interpretação diagnóstica da densitometria óssea. *Separata âmbito Hospitalar* 1995; 74(VII).
114. Mazess, P. B.; Cameron, J. R. Bone mineral content in normal U.S. whites. In: Mazess, P.B. (Ed). *Proceeding, International Conference on Bone Mineral Measurement.* Washington (DC): Dhew Publication NIH; 1974.
115. Mcguigan, F. E.; Reid, D. M.; Ralston, S. H. Susceptibility to osteoporotic fracture is determined by allelic variation at the Sp1 site, rather than other polymorphic sites at the COL1A1 locus. *Osteoporosis Int.* 2000; 1(4):338-43.
116. Meier, D. E.; Orwoll, E.S.; Jones, J.M. Marked disparity between trabecular and cortical bone loss with age in healthy men. Measurement by vertebral computed tomography and radial photon absorptiometry. *Ann. Intern. Med.* 1984; 101(5):605-12.
117. Meier, D. E.; Orwoll, E.S.; Keenan, E.J.; Fagerstrom, R.M. Marked decline in trabecular bone mineral content in healthy men with age: lack of association with sex steroid levels. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1987; 35(3): 189-97.
118. Meireles, E. S. Diagnóstico por imagem na osteoporose. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 1999; 43(6): 423-7.
119. Mendes, A. C. G. L.; Pinheiro, M.; Szejnfeld, V. L. A velocidade do ultra-som em falanges dos dedos da mão não prediz densidade óssea na coluna e colo do fêmur. *Rev. Bras. Reumatol.* 1997; 37(4): 187-93.

120. Melton, L. J. 3rd. Osteoporosis. Etiology, diagnosis and management. Philadelphia: Lippincott- Raven, 1995.
121. Melton, L. J. 3rd; Atkinson, E. J.; O'Connor, M .K.; O'Fallon, W. M.; Riggs, B. L. Bone density and fracture risk in men. *J. Bone Miner. Res.* 1998; 13(12):1915-23.
122. Messinger-Rapport, B. J.; Thacker, H. L.; Prevention for the older woman. A practical guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Geriatrics* 2002; 57(4):16-8.
123. Moro, L.; Gazzarrini, C.; Crivellari, D.; Galligioni, E.; Talamini, R.; de Bernard, B. Biochemical markers for detecting bone metastases in patients with breast cancer. *Clin. Chem.* 1993; 39(1):131-4.
124. Morrison, D.; Capewell, S.; Reynolds, S. P.; Thomas, J.; Ali, N. J.; Read, G. F. et al. Testosterone levels during systemic and inhaled corticosteroid therapy. *Respir. Med.* 1994; 88(9):659-63.
125. Napal, J.; Amado, J. A.; Riancho, J. A.; Olmos, J. M.; González-Macias, J. Stress decrease the serum level of osteocalcin. *Bone Miner.* 1993; 21(2):1133-8.
126. National Institute of Healthy (N.I.H.). Consensus Conference Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA* 2001; 285(6): 785-95.
127. Navasa, M.; Monegal, A.; Guanabens, N.; Peris, P.; Rimola, A. Munoz-Gomes, J. et al. Bone fractures in liver transplant patients. *Br. J. Rheumatol.* 1994; 33(1):52-5.
128. Nguyen, T. V.; Eisman, J. A.; Kelly, P. J.; Sambrook, P. N. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am. J. Epidemiol.* 1996; 144(3):255-63.

129. Nordin, B. E. C.; Need, A. G. How can we prevent osteoporosis? In: Cristhiansen, C. (Ed), Osteoporosis. Copenhagen: Norhaven A/S; 1987.
130. Notelovitz, M. The role of gynecologist in osteoporosis prevention: a clinical approach. Clin. Obstet. Gynecol. 1987; 30(4):871-82.
131. Notelovitz, M. In: Notelovitz, M. (Ed), Osteoporose. Rio de Janeiro (RJ): Publicação Científica; 1999.
132. O'Brien, C. A.; Farrar, N. C.; Manolagas, S. C. Identification of an OSF-2 binding site in the murine RANK/OPGL gene promoter: a potential link between osteoblastogenesis and osteoclastogenesis. Bone 1998; 23:149-54.
133. O'Neill, T. W.; Felsenberg, D.; Varlow, J.; Cooper, C.; Kanis, J. A. Silman, A. J. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. J. Bone Miner. Res. 1996; 11(7):1010-8.
134. Ongphiphadhanakul, B.; Rajatanavin, R.; Chanprasertyothin, S.; Piaseu, N.; Chailurkit, L. Serum estradiol and estrogen-receptor gene polymorphism are associated with bone mineral density independently of serum testosterone in normal males. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 1998; 49(6):803-9.
135. Ortiz, O. Differences in skeletal muscle and bone mineral mass between black and white females and their relevance to estimates of body composition. Am. J. Clin. Nutr. 1992; 55(1):8-13.
136. Orwoll, E. S.; Oviatt, S. K.; McClunq, M. R.; Deftos, L. F.; Sexton, G. The rate of bone mineral loss in normal men and the effects of calcium and cholecalciferol supplementation. Ann. Intern. Med. 1990; 112(1):29-35.

137. Orwoll, E. S.; Oviatt, S. K.; Mann, T. The impact of osteophytic and vascular calcifications on vertebral mineral density measurements in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 70(4):1202-7.
138. Pacifici, R.; Rifas, L.; Teitelbaum, S.; Slatopolsky, E.; Mc Cracken, R.; Bergfeld, M. et al. Spontaneous release of interleukin 1 from human blood monocytes reflects bone formation in idiopathic osteoporosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987; 84(13):4616-20.
139. Parfitt, A. M. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J. Cell Biochem.* 1994; 55(3):273-86.
140. Parfitt, A. M. Osteoclast precursors as leukocytes: importance of the area code. *Bone* 1998; 23:491-4.
141. Paula, A. P.; Carneiro, R. Osteoporose em Homens. In: Szejnfeld, V. L. (Ed), *Osteoporose-Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo (SP): Sarvier; 2000.
142. Pereira, R. M. R. Manifestações Clínicas. In: Szejnfeld, V. L. (Ed), *Osteoporose-Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo (SP): Sarvier; 2000.
143. Peris, P.; Pares, A.; Guanabens, N.; Pons, F.; Martinez de Osaba, M. J.; Caballeria, J. et al. Reduced spinal and femoral bone mass and deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholics. *Alcohol Alcohol.* 1992; 27:619-25.
144. Peris, P.; Pares, A.; Guanabens, N.; Del Rio, L.; Pons, F.; Martinez de Osaba, M. J. et al. Bone mass improves in alcoholics after 2 years of abstinence. *J. Bone Miner. Res.* 1994; 9(10): 1607-12.
145. Peris, P.; Guanabensa, N.; Monegal, A.; Suris, X.; Alvarez, L.; Martinez de Osaba, M. J. et al. Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. *Br. J. Rheumatol.* 1995; 34:936-41.

146. Peris, P.; Guanabens, N.; Pares, A.; Pons, F.; Del Rio, L.; Mondegal, A. et al. Vertebral fractures and osteopenia in chronic alcoholic patients. *Calcif. Tissue Int.* 1995; 57(2): 111-4.
147. Pinto Neto, A. M.; Soares, A.; Urbanetz, A. A.; Souza, A. C. A.; Ferrari, A. E. M.; Amaral, B. et al. Consenso Brasileiro de Osteoporose 2002. *Rev. Bras. Reumatol.* 2002; 42(6): 343-54.
148. Power, M. J.; O'Dwyer, B.; Breen E.; Fottrell, P. F.; Osteocalcin concentrations in plasma prepared with different anticoagulants. *Clin. Chem.* 1991; 37(2):281-4.
149. Prank, K.; Nowlan, S. J.; Harms, H. M.; Kloppstech, M.; Brabant, G.; Hesch, R. D. et al. Time series prediction of plasma hormone concentration. Evidence for differences in predictability of parathyroid hormone secretion between osteoporotic patients and normal controls. *J. Clin. Invest.* 1995; 95(6):2910-9.
150. Puzas, J. E. The Osteoblast. In: Riggs, L.; Melton, L. J. 3rd *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management*. New York (NY): Raven Press; 1988.
151. Ray, N. F.; Chan, J. K.; Thamer, M.; Melton, L. J. 3rd. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J. Bone Miner. Res.* 1997; 12(1):24-35.
152. Rodino, M. A.; Shane, E. Osteoporosis after organ transplantation. *Am. J. Med.* 1998; 104(5):459-69.
153. Rosenquist, C.; Ovit, P.; Bjarnason, N.; Christiansen, C. Measurement of a more stable region of osteocalcin in serum by ELISA with two monoclonal antibodies. *Clin. Chem.* 1995; 41(10):1439-45.

154. Segrest, J. P.; Cunningham, L.W. Variations in human urinary O-hydroxylysyl glycoside levels and their relationship to collagen metabolism. *J. Clin. Invest.* 1970; 49(8):1497-509.
155. Shane, E.; Rivas, M.; Staron, R. B.; Silverberg, S. J.; Seibel, M. J.; Kuiper, J. et al. Fractures after cardiac transplantation: a prospective longitudinal study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81(5):1740-6.
156. Siddiqui, N. A.; Shetty, K. R.; Duthie, E. H. Jr. Osteoporosis in older men: discovering when and how to treat it. *Geriatrics* 1999; 54(9):20-2.
157. Slemenda, C. W.; Christian, J. C.; Williams, C. J.; Norton, J. A.; Johnston, C. C. Jr. Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J. Bone Miner. Res.* 1991; 6(6):561-7.
158. Slemenda, C. W.; Christian, J. C.; Reed, T.; Reister, T. K.; Willams, C. J.; Johnston, C. C. Jr. Long-term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors. *Ann. Intern. Med.* 1992; 177(4):286-91.
159. Slemenda, C. W. Cigarettes and the skeleton. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330(6L):430-1.
160. Slemenda, C. W. Body composition and skeletal density mechanical loading or something more? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80(6):1761-3.
161. Slemenda, C. W.; Longcope, C.; Zhou, L.; Hui, S. L.; Peacock, M.; Johnston, C. C. Jr. Sex steroids and bone mass in older men. Positive associations with serum estrogens and negative associations with androgens. *J. Clin. Invest.* 1997; 100(7):1755-9.

162. Smedsrod, B.; Melkko, J.; Risteli, L.; Risteli, J. Circulating C-terminal propeptide of type I procollagen is cleared mainly via the mannose receptor in liver endothelial cells. *Biochem. J.* 1990; 271(2):345-50.
163. Smith, E. P.; Boyd, J.; Frank, G. R.; Takahashi, H.; Cohen, R. M.; Specker, B. et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331(16): 1056-61.
164. Snow-Harter, C.; Whalen, R.; Myburgh, K.; Arnoud, S.; Marcus, R. Bone mineral density, muscle strength, and recreational exercise in men. *J. Bone Miner. Res.* 1992; 7(11):1291-6.
165. Soroko, S. B.; Barrett-Connor, E.; Edelstein, S.L.; Kritz-Silverstein, D. Family history of osteoporosis and bone mineral density at the axial skeleton. The Rancho Bernardo Study. *J. Bone Miner. Res.* 1994; 9(6):761-9.
166. Sousa, K. M. M. Carcinomas diferenciados da tireóide-Relação entre hormônios terapia supressiva, reposição hormonal de estrógenos e osteoporose.[Tese de doutorado] Famed-USP, 1997.
167. Stata Corp. Stata Statistical Software. In: College Station (7ed.); 2001.
168. Stoch, S. A.; Parker, R. A.; Chen, L. Bone loss in men with prostate cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86:2787-94.
169. Szejnfeld, V. L.; Baracat, E. C. Osteoporose – Climatério. *ARS Curandi, Suplemento especial – Climatério*, 1995.
170. Szejnfeld, V. L. Composição e organização do osso. In: Szejnfeld, V. L. (Ed), *Osteoporose-Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo (SP): Sarvier; 2000.

171. Szejnfeld, V. L. Remodelação Óssea. In: Szejnfeld, V. L. (Ed), Osteoporose-Diagnóstico e Tratamento. São Paulo (SP): Sarvier; 2000.
172. Szejnfeld, V. L. Epidemiologia da Osteoporose. In: Szejnfeld, V. L. (Ed), Osteoporose-Diagnóstico e Tratamento. São Paulo (SP): Sarvier; 2000.
173. Szulc, P.; Munoz, F.; Claustrat, B.; Garnero, P.; Marchand, F.; Duboeuf, F. et al. Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86(1):192-8.
174. Theintz, G.; Buchs, B.; Rizzoli, R.; Slosman, D.; Clavien, H.; Sizonenko, P. C. et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75(4):1060-5.
175. Tokita, A.; Kelly, P. J.; Nguyen, T. V.; Qi, J. C.; Morrison, N. A.; Risteli L. et al. Genetic influences on Type I collagen synthesis and degradation: further evidence for genetic regulation of bone turnover. *J. Endocrinol. Metab.* 1994; 78(6):1461-6.
176. Triffitt, J. T. The Stem cell of the osteoblast. In: Triffitt, J. T. Principles of Bone Biology. San Diego: Academic Press; 1996.
177. Uitterlinden, A. G.; Burger, H.; Huang, Q.; Yue, F.; McGuigan, F. E.; Grant, S. F. et al. Relation of alleles of the collagen type I (alpha) 1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338(15):1016-21.
178. Van Hemert, A. M.; Vandenbroucke J. P.; Birkenhager, J. C.; Valkenburg, H. A. Prediction of osteoporotic fractures in the general population by a fracture score. A 9-years follow-up among middle-age women. *Am. J. Epidemiol.* 1990; 132(1): 123-35.

179. Vieira, J. G. H. Marcadores Bioquímicos. In: Szejnfeld, V. L. (Ed), Osteoporose-Diagnóstico e Tratamento. São Paulo (SP): Sarvier; 2000.
180. Wang, Y. J.; Wu, J. C.; Lee, S. D.; Tsai, Y. T.; Lo, K. J. Gonadal dysfunction and changes in sex hormones in postnecrotic cirrhotic men: a matched study with alcoholic cirrhotic men. *Hepatology*. 1991; 38(6): 531-4.
181. Wark, J. D. Osteoporotic fracture: background and prevention strategies. *Maturitas* 1996; 23(2):193-207.
182. Ward, K. M.; Cockayne, S. In: *Clinical Chemistry Concepts and Applications*. Philadelphia: W.B. Saunders. Co; 1993.
183. Weinstein, R. S.; Jilka, R. L.; Parfitt, A .M.; Manolagas, S. C. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids: potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J. Clin. Invest.* 1998; 102(2):274-82.
184. Weinstein, R. S.; Manolagas, S.C. Apoptosis and Osteoporosis. *Am. J. Med.* 2000; 108(2):153-64.
185. Wickham, C. A.; Walsh, K.; Cooper, C.; Barker, D. J.; Margetts, B. M.; Morris, J. et al. Dietary calcium, physical activity, and risk of hip fracture: a prospective study. *B. M. J.* 1989; 299(6704):889-94.
186. Zerbini, C. A.; Latorre, M. R.; Jaime, P. C.; Tanaka, T.; Pippa, M. G. Bone mineral density in Brazilian men 50 years and older. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2000; 33(12): 1429-35.
187. Ziegler, R. *Diabetes mellitus* and bone metabolism. *Horm. Metab. Res. Suppl.* 1992; 26:90-4.
188. Zmuda, J. M.; Cauley, J. A.; Glynn, N. W.; Finkelstein, J. S. Posterior-anterior and lateral dual-energy x-ray absorptiometry for the

assessment of vertebral osteoporosis and bone loss among older men.
J. Bone Miner. Res. 2000; 15(7):1417-24.

ANEXO 1
