

CRISTINA LAGUNA BENETTI PINTO

**DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM
MULHERES COM AMENORRÉIA PRIMÁRIA
POR DISGENESIA GONADAL**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Curso de Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas
para obtenção do Título de Mestre em
Medicina, Área de Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. ALOÍSIO JOSÉ BEDONE
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. JOÃO FRANCISCO MARQUES NETO

UNICAMP
1997

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ALUNA: CRISTINA LAGUNA BENETTI PINTO

ORIENTADOR: Prof. Dr. ALOÍSIO JOSÉ BEDONE

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. JOÃO FRANCISCO MARQUES NETO

MEMBROS:
1.
2.
3.

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

DATA: 16/12/1997

Ao RICARDO,

meu marido e companheiro de todos os momentos

À JULIANA,

minha filha querida, amiga e incentivadora

Ao pequeno HENRIQUE,

uma grande alegria

Aos meus pais EUNICE E SÉRGIO,

pelo amor incondicional e apoio constantes

Dedico e Agradeço

*O sentimento do amor é reservado aos que entendem o sentido de
unir, crescer e completar.*

A família nos dá a sensação de maturidade, de realização plena.

Agradeço

Ao Dr. ALOÍSIO JOSÉ BEDONE, pela confiança, pela orientação e, principalmente, pelo incentivo em todos os momentos.

Ao Dr. JOÃO FRANCISCO MARQUES NETO, pelos conhecimentos transmitidos e pelo auxílio ao longo da realização deste trabalho.

Ao Dr. LUIS ALBERTO MAGNA, docente do Departamento de Genética Médica, pela análise estatística deste estudo, provando a existência do verdadeiro espírito universitário de cooperação.

Ao Dr. ANIBAL FAÚNDES, pelas sugestões, pelas orientações, mas, principalmente, por manter vivo o espírito dos grandes mestres.

À Dr^a. VIVIANE HERRMANN RODRIGUES, amiga de todas as horas, pela sua ajuda direta e indireta, pelo incentivo e carinho.

Ao Dr. GUILHERME CECATTI e à Dr^a. SOPHIE DERCHAIN, pelo auxílio na correção e finalização deste estudo.

Aos médicos e funcionários do Setor de Medicina Nuclear, em especial ao Dr. MARCELO LIVORSI DA CUNHA, pela colaboração e presteza na realização das densitometrias.

Aos amigos REGINA MARIA RUSCHI VICENTINI, JOSÉ ANTONIO SIMÕES, GIZELDA NOGUEIRA O. RIBEIRO, ILZA MONTEIRO URBANO, OSWALDO GRASSIOTTO e CLARISSA W. M. NOGUEIRA, pela compreensão nos momentos em que precisei ausentar-me das atividades para a conclusão deste estudo.

À BEATRIZ ROMÃO DE LIMA, atendente de enfermagem, pela ajuda desinteressada e pela atenção para com as pacientes desta pesquisa.

Aos companheiros da Pós-Graduação, pelos bons momentos, pelas sugestões e pelo estímulo.

Ao Dr. JOSÉ HIGINO R. SANTOS JR., residente do Departamento de Tocoginecologia, pela ajuda na organização dos dados.

À MÁRCIA MARY MORAES, secretária da Ginecologia, pela colaboração.

À SUELI CHAVES, WILLIAM, ROSÁRIO, HÉLIO, CYLENE, FERNANDA, NEDER, WANDA, SUELI REGINA e MARISA, pelo cuidado na revisão e elaboração final desta dissertação.

À ODETE VILLELA DE CAMARGO, do Serviço de Arquivo Médico e estatística, SAME, pela colaboração na seleção dos prontuários.

*“A vida não começa com cada pessoa.
É uma continuidade infinita, útil e muito grata.
A gratidão dignifica o ser humano e permite a continuidade da vida
nos seus sentimentos mais produtivos.”*

MAURÍCIO KNOBEL

Resumo

Durante o período puberal, a adequada produção hormonal correlaciona-se diretamente à obtenção da massa óssea, cujo pico é atingido por volta dos 30 anos de idade. Há associação inversa entre a densidade mineral e a osteoporose, assim, atualmente, baixo pico de massa óssea é considerado importante fator de risco para osteoporose. Para avaliar o comprometimento da densidade mineral óssea de mulheres com hipoestrogenismo primário decorrente de Disgenesia Gonadal Pura 46,XX e de Síndrome de Turner, estudou-se 38 mulheres com tais doenças genéticas em faixa etária entre 16 e 35 anos (média 24,5) atendidas no Ambulatório de Ginecologia-Endócrina do Departamento de Tocoginecologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas. Realizou-se densitometria óssea da coluna lombar e do fêmur através de densitômetro de dupla emissão ou duo-energético (Dual Energy X-ray Absorptiometry-DEXA). Analisou-se a correlação entre a medida da densidade obtida e a idade das pacientes, idade ao início do tratamento com estrogênios, tempo de tratamento e índice de massa corpórea, além de comparar-se os

resultados obtidos para Disgenesia Gonadal Pura e Síndrome de Turner. A densidade óssea esteve comprometida principalmente na coluna lombar, com 90% das mulheres avaliadas apresentando osteopenia ou osteoporose. Para o colo do fêmur, o comprometimento ocorreu em cerca de 55% delas. A densidade na coluna lombar associou-se diretamente ao tempo de tratamento com estrogênios e, no fêmur, ao índice de massa corpórea. Não foi evidenciada correlação entre densidade óssea e idade ou idade ao início do tratamento. Não houve diferença estatisticamente significativa ao se comparar os valores de densidade óssea obtidos pelas mulheres com Disgenesia Gonadal Pura e Síndrome de Turner.

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CL	Coluna Lombar
R	Coefficiente de correlação linear de Pearson
COLO	Colo do fêmur
DGP	Disgenesia Gonadal Pura
EPI-INFO	Epidemiologic Information
g/cm²	gramas por centímetro quadrado
IMC	Índice de massa corpórea
L2	Segunda vértebra lombar
L4	Quarta vértebra lombar
N	Número de casos
OMS- (=WHO)	Organização Mundial de Saúde
p	Valor de significância estatística (p valor)
SPSS-PC	Statistical Package for the Social Science - Personal Computer
ST	Síndrome de Turner
t	Teste t de Student
T. WARD	Triângulo de Ward
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
vs.	Versus, contra, em comparação a
χ²	Qui-Quadrado

Sumário

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

RESUMO

1. INTRODUÇÃO.....	2
1.1. PICO DE MASSA ÓSSEA: FATORES DETERMINANTES	2
1.2. DISGENESIA GONADAL E MASSA ÓSSEA	10
2. OBJETIVOS	18
2.1. OBJETIVO GERAL.....	18
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	20
3.1. DESENHO DO ESTUDO.....	20
3.2. TAMANHO DA AMOSTRA	20
3.3. SELEÇÃO DE SUJEITOS	21
3.4. VARIÁVEIS E CONCEITOS.....	22
3.5. INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS	24
3.6. COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS.....	24
3.7. ANÁLISE DE DADOS.....	25
3.8. ASPECTOS ÉTICOS	27
4. RESULTADOS	28
4.1. CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA.....	28
4.2. AVALIAÇÃO COMPARATIVA DA DMO SEGUNDO AS DOENÇAS GENÉTICAS DISGENESIA GONADAL PURA E SÍNDROME DE TURNER	29
4.3. AVALIAÇÃO DA DMO DAS MULHERES COM AMENORRÉIA PRIMÁRIA POR DGP E ST	31
4.4. AVALIAÇÃO DA DMO DE ACORDO COM A IDADE DAS MULHERES COM AMENORRÉIA PRIMÁRIA POR DGP E ST	36
4.5. AVALIAÇÃO DA DMO DE ACORDO COM A IDADE AO INÍCIO DO TRATAMENTO COM ESTROGÊNIOS.....	38
4.6. AVALIAÇÃO DA DMO DE ACORDO COM O TEMPO DE USO DE ESTROGÊNIOS	40
4.7. AVALIAÇÃO DA DMO DE ACORDO COM O IMC.....	43

4.8.	ANÁLISE DE REGRESSÃO MÚLTIPLA UTILIZANDO MÉTODO DE SELEÇÃO DE VARIÁVEL <i>STEPWISE</i> ENTRE A DMO NA COLUNA LOMBAR E AS VARIÁVEIS CARIÓTIPO, IDADE, IDADE AO INÍCIO DO TRATAMENTO COM ESTROGÊNIOS, TEMPO DE TRATAMENTO E IMC.....	45
4.9.	ANÁLISE DE REGRESSÃO MÚLTIPLA UTILIZANDO MÉTODO DE SELEÇÃO DE VARIÁVEL <i>STEPWISE</i> ENTRE A DMO DO COLO DO FÊMUR E AS VARIÁVEIS CARIÓTIPO, IDADE, IDADE AO INÍCIO DO TRATAMENTO COM ESTROGÊNIOS, TEMPO DE TRATAMENTO E IMC.....	46
5.	DISCUSSÃO	47
6.	CONCLUSÕES.....	67
7.	SUMMARY	69
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71
9.	BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES.....	83
10.	ANEXOS.....	84

1. Introdução

1.1. Pico de Massa Óssea: fatores determinantes

O tecido ósseo, responsável pelas funções de hemopoiese e sustentação das forças de carga aplicadas ao corpo humano, não é uma estrutura inativa. É constituído por ossos que sofrem uma contínua remodelação, sendo a todo momento reabsorvidos e recompostos. As células envolvidas neste processo são os *osteoclastos*, responsáveis pela reabsorção óssea, e os *osteoblastos*, células formadoras de osso (MELTON III, 1993).

A massa óssea é elaborada principalmente durante a infância e a adolescência, quando a neoosteogênese é quantitativamente mais intensa que a reabsorção (ROOT & DIAMOND JR., 1993). Assim, a massa óssea mais do que duplica na adolescência (GLASTRE et al., 1990; KREIPE, 1992). Pouca atenção tem recebido este ganho, embora os conhecimentos dos valores de densidade óssea e do ganho ósseo nas duas primeiras décadas da vida pudessem contribuir para o melhor entendimento e atuação sobre a

osteoporose do adulto (GILSANZ et al., 1988).

Sabe-se que, em mulheres, a maior taxa de formação óssea ocorre a partir dos 11 anos de idade, com velocidade máxima de elaboração sendo alcançada até o final da puberdade, por volta de 16 anos (STEVENSON et al., 1989; THEINTZ et al., 1992). Aproximadamente 90% do conteúdo mineral do esqueleto está completo cerca de dois anos após a menarca (SLEMENDA & JOHNSTON JR, 1994). Apenas um pequeno aumento ocorre após a puberdade, particularmente no osso cortical, até que se atinja o pico de massa óssea (STEVENSON et al., 1989; BONJOUR et al., 1991). Não há consenso quanto à idade em que o pico é atingido, discutindo-se se este processo ocorreria até o final da segunda década ou até próximo aos 35 anos de idade (GILSANZ et al., 1988; BONJOUR et al., 1991; RECKER et al., 1992; SLEMENDA & JOHNSTON JR, 1994; MATKOVIC et al., 1994).

Define-se pico de massa óssea como o mais alto nível, a quantidade máxima de massa óssea atingida ao longo da vida, que é obtida já no adulto jovem (ODELL & HEATH III, 1993). Uma vez que pequenos ganhos no pico poderiam ter profundos efeitos na prevenção de fraturas osteoporóticas em fases mais tardias da vida, pode-se dizer que o pico de massa obtido funcionaria como uma importante “reserva” óssea (MATKOVIC et al., 1994).

Os mecanismos que atuam individualmente, diferenciando a aquisição de maior ou menor quantidade de tecido ósseo, objeto de numerosos estudos, são ainda pouco conhecidos (OTT, 1990).

O pico de massa óssea a ser obtido, a massa óssea crítica, é conseqüente, provavelmente, a uma interação entre fatores endógenos (como hereditariedade, sexo, atividade endócrina) e fatores exógenos (nutrição e atividade física) (JOHNSTON JR & LONGCOPE, 1990; KREIPE, 1992). Não é surpreendente que tais fatores sejam similares à lista de fatores de risco para o desenvolvimento da osteoporose pós-menopausa (OTT, 1990).

Até a puberdade, o fator genético responde por cerca de 60% a 80% da variação da massa óssea, despontando, provavelmente, como o mais influente determinante do pico de massa óssea (SMITH et al., 1973; CHESNUT, 1991). Observou-se que a densidade óssea de mulheres adolescentes está correlacionada com a de suas mães. Há 10 anos, pela primeira vez demonstrou-se a importância da contribuição genética para a formação da massa óssea na coluna lombar. O determinismo genético age também sobre o colo do fêmur e o antebraço, embora sua contribuição nestes locais seja menor. O mesmo estudo sugere ainda que fatores ambientais têm maior atuação na etiologia da osteopenia nestes dois últimos locais do que na coluna lombar (POCOCK et al., 1987).

Como a mensagem genética determina a densidade óssea, ainda é desconhecido. Recentemente descreveu-se a presença de alelos gênicos para receptores da vitamina D, que teriam papel de contribuição na variação genética da remodelação óssea e, portanto, na massa óssea. HOWARD et al. (1995) sugeriram que em mulheres na pré-menopausa haveriam diferenças na

homeostase do cálcio e na resposta ao estímulo da calcitonina na dependência de tais alelos, com influência sobre a coluna lombar mas não no colo do fêmur.

O sexo é também fator determinante de massa óssea, com os homens apresentando maior massa e maior densidade que as mulheres ao final da puberdade, provavelmente como resultado da atuação androgênica (ODELL & HEATH III, 1993).

Observando-se diferentes grupos étnicos e raciais, encontra-se densidade mineral óssea (DMO) maior entre os negros, com maior incidência de osteoporose entre brancos e asiáticos (TROTTER, BROMAN, PETERSON, 1960; LIEL et al., 1988).

Quanto ao biotipo, indivíduos de menor massa muscular têm menor massa óssea, observando-se que a osteoporose relaciona-se inversamente com peso e com a massa muscular, de tal forma que mulheres muito magras e com menor massa muscular têm menor densidade óssea e maior risco para osteoporose (LIEL et al., 1988). REID et al. (1993) sugeriram ainda que o componente adiposo do peso corpóreo, ao produzir estrógeno, atuaria melhorando a densidade óssea. A hiperinsulinemia decorrente da obesidade também é citada como fator protetor ósseo, com atuação direta da insulina sobre os osteoblastos (PUCHE, ROMARO, LOCATO, 1973; HAHN, DOWNING, PHANG, 1971).

Estudo brasileiro com 724 mulheres brancas sugere que o peso

corporal tem influência na aquisição e na perda óssea, além de alterar a idade em que o pico de massa óssea é atingido. Assim, mulheres mais pesadas (50-59kg) atingem o pico de massa vertebral e femoral mais cedo do que as mulheres mais leves (40-49kg), além de revelarem maiores valores de densidade no pico atingido. Tal participação é mais marcada no colo do fêmur do que na coluna lombar (LEWIN et al., 1997).

Exercícios físicos podem contribuir para melhorar a DMO. Não são claros os mecanismos que levam a este aumento. Talvez isso ocorra devido às forças mecânicas que atuam sobre os ossos em resposta à gravidade e à contração muscular durante o exercício. Desconhece-se como seria a transmissão desta atividade às células responsáveis pela remodelação óssea (DRINKWATER et al., 1984). Entretanto, a atividade física excessiva com conseqüente declínio de hormônios sexuais, como observado em maratonistas e bailarinas, pode resultar em decréscimo da massa óssea (EISMAN et al., 1991; SLEMENDA & JOHNSTON JR, 1993). Pode-se dizer que a atividade física exerce um efeito positivo na massa óssea e a deficiência estrogênica exerce uma grande influência negativa. A massa óssea responde ao mecanismo de estresse mecânico e o nível de estrógeno circulante modula a magnitude da resposta (FROST, 1988).

O papel da dieta na elaboração óssea é importante e seu estudo de grande interesse, sobretudo por ser possível atuar sobre ela. Estudos sugerem que dieta rica em cálcio na infância, adolescência e até o final da terceira

década traria resultados positivos na formação óssea (MATKOVIC et al., 1990; HEANEY, 1991; MATKOVIC & HEANEY, 1992). Os efeitos de outros elementos da dieta não são bem conhecidos. Tem sido sugerido que dieta com muitas fibras (com conseqüente diminuição da absorção de cálcio) tem influência negativa sobre a massa óssea. Também há evidências de ação deletéria da cafeína, do álcool e do tabagismo. Todos estes efeitos estão bem determinados em mulheres adultas, entretanto, têm sido pouco estudados em mulheres jovens (ROOT & DIAMOND JR., 1993; SLEMENDA & JOHNSTON JR, 1994).

De extrema relevância é a secreção hormonal durante a puberdade, quando aumenta drasticamente a secreção de estrógenos e progesterona, com crescente ação sobre o metabolismo e o conteúdo mineral ósseo (DELMAS, 1991).

Sabe-se que os estrogênios são elementos importantes para a formação e estabilização do conteúdo mineral ósseo, atuando de forma a modular os processos de formação e reabsorção óssea, cuja fisiopatologia tem merecido inúmeros estudos. Tais pesquisas evidenciam um complexo mecanismo, não totalmente elucidado. A atuação dos estrogênios dá-se diretamente através de ligação ao seu receptor específico no osteoblasto aumentando a formação óssea, ou, por ação indireta, modulando a síntese e a ação de prostaglandinas, em especial a “E₂”, e de outros fatores locais que aumentam a atividade osteoclástica tais como interleucinas, fator de necrose tumoral e fatores de crescimento *insulin-like* (DeCHERNEY, 1993). Agiriam,

ainda, sobre o hormônio da paratireóide, elevando a hidroxilação da vitamina D e, portanto, a absorção intestinal do cálcio e aumentando a liberação de calcitonina nas células “C” da tireóide (LINDSAY, 1987; TOBIAS & CHAMBERS, 1991; LINDSAY, 1991; DEMPSTER & LINDSAY, 1993; OLDENHAVE & NETELENBOS, 1994; MANOLAGAS & JILKA, 1995).

A progesterona, por sua vez, pode estimular a formação óssea provavelmente por ação direta sobre os osteoblastos e por ação indireta, competindo em nível de receptor com os glicocorticóides, substâncias que não somente promovem a reabsorção, mas também reduzem a recomposição do tecido ósseo (PRIOR, 1990; ODELL & HEATH III, 1993).

Em síntese, os processos de formação e reabsorção óssea estão geralmente em balanço. Os mecanismos da modulação das ações osteoblásticas e osteoclásticas não estão ainda totalmente esclarecidos. Sabe-se que a remodelação óssea é regulada por vários hormônios, incluído-se, além dos hormônios sexuais, o hormônio da paratireóide, tiroxina, hormônio de crescimento e o cortisol, dentre outros. Além disso, localmente ocorre a ação de outros fatores tais como o fator de crescimento- β , fatores de necrose tumoral, fatores *insulin-like* e prostaglandinas. A anormalidade em qualquer um destes fatores pode alterar o balanço da remodelação óssea e causar perda óssea (ODELL & HEATH III, 1993).

Portanto, o desenvolvimento puberal adequado com conseqüente incremento na produção hormonal tem papel fundamental no desenvolvimento

ósseo, sendo considerado o fator conhecido mais importante depois do fator genético. Sobre os distúrbios hormonais da puberdade, porém, pode-se atuar no sentido de repor as deficiências, o mesmo não ocorrendo sobre o determinismo gênico.

Estudo da DMO de mulheres com idade entre 13 a 20 anos visando avaliar a ação dos estrógenos no início da menarca, mostrou a existência de correlação entre a DMO na coluna e rádio e um escore estrogênico calculado a partir da idade da menarca, regularidade dos ciclos menstruais, estágios de desenvolvimento mamário (segundo critérios de Tanner), nível estrogênico sérico, antecedente de gestação e uso anterior de anticoncepcional oral contendo estrogênio. Observou-se que a DMO foi menor nas que tinham escore estrogênico mais baixo (DHUPER, WARREN, BROOKS-GUNN, 1990).

É importante que a massa óssea crítica seja a maior possível. Mulheres que apresentem conteúdo ósseo baixo por hipoestrogenismo na puberdade, apresentam risco aumentado para osteoporose (FERNANDES, WEHBA, MELO, 1996).

Entende-se, portanto, que mulheres acometidas por disgenesia gonadal, com conseqüente hipoestrogenismo primário, fazem parte do grupo de risco para osteoporose (BAHNER, SCHWARTZ, HEINZ, 1969; NAKASHIMA & ROBISON, 1971).

1.2. Disgenesia Gonadal e Massa Óssea

O termo disgenesia gonadal conceitua-se como a ausência de células germinativas nas gônadas de pacientes com fenótipo feminino. As gônadas são, em geral, cordões fibrosos rudimentares (“gônadas em fita”), sem esboço de estruturas foliculares e, portanto, destituídas de atividade endócrina (BARACAT, RODRIGUES DE LIMA, BRUNONI, 1995). Assim, na puberdade observa-se baixo nível estrogênico e aumento nas concentrações de gonadotrofinas (JAFFE, 1990).

A disgenesia gonadal é determinada, geralmente, por alterações estruturais ou numéricas dos cromossomas no decurso da ovogênese, da espermatogênese ou após a fecundação (BARACAT et al., 1995), com conseqüente não-migração de células germinativas do intestino primitivo para o esboço gonadal ou com degeneração prematura dos gonócitos migrados, determinando o inadequado desenvolvimento gonadal (SING & CARR, 1966). Representa 30% a 40% das causas de amenorréia primária (SPEROFF, GLASS, KASE, 1994a)

Várias são as classificações para a disgenesia gonadal. Segundo o cariótipo, McDONOUGH & BYRD (1978), usam a seguinte terminologia:

- **Disgenesia gonadal cromossomicamente incompetente** - onde se enquadram indivíduos com anormalidades do cromossomo X tais como 45,X0; deleção do braço curto ou longo; isocromossomia; anelação; mosaicismo. Incluem-se

também as anormalidades do cromossomo Y, principalmente isocromossomia.

- **Disgenesia gonadal cromossomicamente competente** - agrupando as formas 46,XX e 46,XY.

Foram objetos deste estudo a Síndrome de Turner, que se enquadra entre as disgenesias gonadais cromossomicamente incompetentes e a disgenesia gonadal com cariótipo 46,XX (de agora em diante denominada por Disgenesia Gonadal Pura), que é cromossomicamente competente.

Descrita em 1938, a Síndrome de Turner é uma condição genética que envolve anomalia ou defeito estrutural cromossômico, apresentando cariótipo 45,X0 ou mosaicos diversos incluindo 45,X0. Clinicamente apresenta-se com fenótipo feminino. Na puberdade, na maioria das vezes, mantém o infantilismo sexual, amenorréia primária, além de baixa estatura, que é a alteração somática mais freqüentemente encontrada, e estigmas turnerianos (pescoço alado, curto ou grosso, tórax em escudo, implantação baixa de cabelos, pálato arqueado, linfedema, cúbito valgo, malformações cardíacas, renais, etc.) (TURNER¹, 1938).

A análise dos vários mosaicos de Turner sugere que a baixa estatura está relacionada à perda de material genético em região do braço curto do cromossomo X ou Y (SPEROFF, GLASS, KASE, 1994b), enquanto que correlações entre fenótipo e genótipo sugerem que os determinantes do

¹ TURNER apud MALES, J.L. & SEELY, J.R. - Turner's syndrome: index case after 44 years (A tribute to Dr. Henry Turner). **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **46**:163-4, 1978.

desenvolvimento gonadal estão localizados tanto no braço curto quanto no braço longo do cromossomo X ou no braço curto do cromossomo Y (McDONOUGH, 1994).

A Disgenesia Gonadal Pura caracteriza-se pela presença de gônada rudimentar sem atividade endócrina em mulheres com estatura normal ou alta, infantilismo sexual e amenorréia primária. A presença de ciclos menstruais, geralmente oligoespaniomenorréicos, é eventual (BARACAT et al., 1995). Nestas pacientes, freqüentemente o diagnóstico é estabelecido mais tardiamente do que na Síndrome de Turner devido à ausência de estigmas genéticos. Usualmente, a procura pelo médico ocorre apenas quando, à idade da puberdade, não ocorre o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, com persistência do infantilismo sexual (McDONOUGH, 1994). É importante o estabelecimento do diagnóstico precoce e orientação terapêutica das malformações somáticas associadas.

Dentre as alterações somáticas refere-se o comprometimento ósseo, secundário, em grande parte, ao hipoestrogenismo em que as pacientes se mantêm (BONDUKI et al., 1996). Por isto mesmo é que a osteoporose é considerada uma complicação freqüente da Síndrome de Turner, com características comparáveis às observadas na pós-menopausa (PREGER et al., 1968; BROWN, JOWSEY, BRADFORD, 1974; ROSS et al., 1991).

Alguns estudos indicam que o corpo vertebral de mulheres jovens com amenorréia hipogonadal apresenta massa óssea 20% a 30% menor do

que mulheres eumenorréicas de mesma faixa etária (CANN et al., 1984; WHITE, HEGERNROEDER, KLISH, 1992). Isto sugere que a diminuição da produção de estrógenos acarreta uma diminuição no pico de massa óssea que, ao longo do tempo, aumentaria o risco de osteoporose (FABRI et al., 1991).

A redução na formação da massa óssea nesta situação pode ser tão importante que mulheres com amenorréia primária hipoestrogênica tendem a apresentar uma maior incidência de osteoporose no decorrer da vida, quando comparadas a mulheres normais na pós-menopausa que não fazem reposição hormonal (BIBEROGLU, YIDZ, KANDEMIR, 1993). Entretanto, não são muitos os estudos na literatura mundial sobre as alterações da massa óssea na adolescência e sua correlação com a idade das pacientes, idade ao início da reposição hormonal ou tempo de reposição hormonal.

Em análise de sete pacientes com disgenesia gonadal e amenorréia primária, um estudo brasileiro revelou baixo conteúdo mineral ósseo em todas elas, o que está de acordo com publicações internacionais (BONDUKI et al., 1996).

O desenvolvimento da massa óssea na infância e puberdade tem importância para todo o resto da vida da mulher, uma vez que a massa óssea em idade avançada é influenciada pelo nível atingido durante a menacme (CHRISTIANSEN, 1989; JOHNSTON JR & LONGCOPE, 1990; ROOT & DIAMOND JR, 1993). A redução da massa óssea associa-se ao aumento no risco de fratura no fêmur (HUI, SLEMENDA, JOHNSTON JR, 1989), na coluna

(ROSS et al., 1991) e em todos os outros locais do esqueleto (HUI, SLEMENDA, JOHNSTON JR, 1988), justificando o interesse em se estudar o conteúdo mineral ósseo nestas meninas.

Dados antropométricos, marcadores do metabolismo ósseo e história clínica da paciente, não são suficientes para avaliação das reais condições ósseas (COOPER, SHAH, HAND, 1991). É a medida da massa óssea a que melhor identifica as pessoas de risco para a osteoporose. A densidade óssea pode ter, para a osteoporose, valor preditivo maior que a hipercolesterolemia para as doenças cardiovasculares (MELTON III, EDDY, JOHNSTON JR, 1990).

Existem vários métodos para avaliação da massa óssea. O mais utilizado atualmente é a densitometria realizada através de densitômetro duo-energético ou de dupla absorção (DEXA - Dual Energy X-Ray Absorptiometry), que é mais preciso e emite menor dose de irradiação do que outros métodos disponíveis, medindo a densidade mineral óssea em gramas/centímetro quadrado (g/cm^2) (BIANCO, MARONE, LEWIN, 1996).

A interpretação dos resultados da densitometria é realizada em função do pico de massa óssea ideal, atingido no final do desenvolvimento ósseo. Assim, valores da DMO obtidos na coluna vertebral e fêmur devem ser comparados e avaliados em relação ao pico de massa óssea de um indivíduo normal de 20-40 anos de idade do mesmo sexo e raça (FOGELMAN, RODIN, BLAKE, 1990).

Realiza-se medida na coluna vertebral (vértebras lombares) e fêmur (colo, triângulo de Ward e trocânter maior), valorizando-se clinicamente, via de regra, o segmento L2-L4 e o colo do fêmur, pois são as que mais se relacionam às fraturas osteoporóticas de maior incidência (coluna, punho, costelas e fêmur proximal) (BIANCO et al., 1996).

Este é um exame oneroso para a realidade brasileira, não sendo possível sua aplicação a todas as mulheres. Daí a importância da identificação de mulheres que pertençam a grupos de risco e que devam se submeter aos programas de prevenção.

A osteoporose é uma doença complexa, crônica e multifatorial, de progressão silenciosa ao longo da vida, de morbidade e até mortalidade consideráveis, motivando inúmeros estudos e acarretando vultuosos gastos para o sistema de saúde. Por não apresentar sintomas até a ocorrência de fraturas, tem seu diagnóstico dificultado principalmente nas pacientes mais jovens, uma vez que o foco de atenção principal dado à osteoporose é o de doença relacionada à menopausa e à senilidade. Dentre as mulheres de risco, seguramente estão as jovens com disgenesia gonadal, que apresentam baixos níveis estrogênicos em uma fase crítica da determinação da massa óssea. Esta estratégia de indicação da realização da densitometria óssea pode ser de grande valia, uma vez que o tratamento da osteoporose é tão mais eficaz quanto mais precocemente instituído.

A menor DMO nas mulheres com amenorréia primária é um fato que

tem merecido muitas referências atualmente. Sabe-se que a administração de estrogênios, combinados ou não com progesterona, é capaz de estimular a DMO. Teoricamente, portanto, a administração exógena de esteróides sexuais poderia substituir a carência de produção endógena. Não se sabe, entretanto, até onde os hormônios exógenos são capazes de substituir o ovário na sua função de sustentação da massa óssea, se existe uma idade crítica para o início da terapia além da qual os resultados seriam menos eficientes e se é necessário um período prolongado de tratamento para atingir níveis de DMO semelhantes aos da mulher eumenorréica da mesma idade.

Com o intuito de avaliar o impacto do hipoestrogenismo primário sobre a DMO de pacientes acometidas por Síndrome de Turner e por Disgenesia Gonadal Pura, realizou-se um estudo com avaliação da DMO através de densitometria de dupla absorção.

Como existem poucos estudos no Brasil sobre a avaliação do conteúdo mineral ósseo de mulheres com amenorréia primária hipoestrogênica, pretendeu-se contribuir para melhor conhecer esta condição. As informações sobre a DMO poderão ainda reforçar a necessidade de reposição hormonal precoce, contínua e prolongada, assim como da orientação sobre dieta e hábitos de vida que visem a redução do risco futuro de osteoporose e fratura, um sério problema tanto a nível de saúde pública como também a nível individual, principalmente ao se considerar a pouca idade em que pode ocorrer o comprometimento nestas mulheres.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a densidade mineral óssea de pacientes acometidas por amenorréia primária por Síndrome de Turner (ST) ou por Disgenesia Gonadal Pura 46,XX (DGP) atendidas no Ambulatório de Ginecologia Endócrina do Departamento de Tocoginecologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

2.2. Objetivos Específicos

- Comparar a DMO de mulheres com DGP à de mulheres com ST.
- Avaliar a DMO da coluna lombar (L2-L4) e do fêmur (colo do fêmur, triângulo de Ward e trocânter), de mulheres acometidas por amenorréia primária hipostrogênica em decorrência de DGP e de ST.

- Verificar a existência de correlação linear entre a DMO e a idade das mulheres em estudo.
- Verificar a existência de correlação linear entre a DMO e a idade ao início do tratamento com estrogênios.
- Verificar a existência de correlação linear entre a DMO e o tempo de uso de estrogênios.
- Verificar a existência de correlação linear entre a DMO e o índice de massa corpórea.

3. Casuística e Métodos

3.1. Desenho do Estudo

Estudo clínico tipo estudo de prevalência.

3.2. Tamanho da Amostra

Foram avaliadas 38 mulheres com amenorréia primária com hipogonadismo hipergonadotrófico em decorrência de ST ou de DGP.

O cálculo do tamanho da amostra foi feito de acordo com a média da densidade mineral óssea da coluna vertebral de mulheres com amenorréia primária hipoestrogênica ($X=0,878$ g/cm²), considerando um desvio-padrão de 0,079 (BIBEROGLU et al.,1993) e uma diferença mínima desejada entre as médias amostral e populacional da densidade mineral óssea da coluna lombar de 0,025. O valor do erro α utilizado foi de 0,05, sendo considerados estatisticamente significativos, portanto, os valores de $p<0,05$ (SOUZA & SCHNEIDER, 1993).

3.3. Seleção de Sujeitos

3.3.1. Grupo de Estudo

Foram selecionadas 38 mulheres com amenorréia primária por ST (n=16) ou por DGP (n=22) atendidas no Ambulatório de Ginecologia Endócrina e que preencheram os critérios de inclusão e exclusão descritos a seguir. Estas pacientes foram posteriormente subdivididas em dois grupos de acordo com o diagnóstico genético.

3.3.2. Critérios de Inclusão

- Idade entre 16 e 35 anos
- Cariótipo contendo apenas cromossomo “X”.

3.3.3. Critérios de Exclusão

- Tratamento com medicação hormonal antes dos 16 anos de idade
- Doenças crônicas ou utilização de drogas que sejam fatores de risco para osteoporose, tais como: doenças da tireóide, hiperparatireoidismo, doenças gastrointestinais que interfiram com a absorção de cálcio, doenças auto-imunes, utilização crônica de corticóides, anticonvulsivantes, diabetes, uso de hormônios da tireóide, heparina, fratura com imobilização prolongada.

3.4. Variáveis e Conceitos

3.4.1. Variáveis Independentes

- Amenorréia primária por Disgenesia Gonadal Pura - Caracterizada como a ausência de menstruação espontânea aos 16 anos ou a ausência de desenvolvimento de caracteres sexuais secundários aos 14 anos de idade (YEN, 1991). As dosagens de hormônio folículo-estimulante e hormônio luteinizante destas pacientes revelavam níveis elevados e o cariótipo realizado através de cultura de linfócitos era 46,XX, segundo revisão de prontuário médico.
- Amenorréia primária por Síndrome de Turner - Caracterizada como a ausência de menstruação espontânea aos 16 anos ou a ausência de desenvolvimento de caracteres sexuais secundários aos 14 anos de idade (YEN, 1991). As dosagens de hormônio folículo-estimulante e hormônio luteinizante destas pacientes revelavam níveis elevados e o cariótipo realizado através de cultura de linfócitos era 45,X0 ou mosaicos contendo 45,XO e sem a presença do cromossomo Y, segundo revisão dos prontuários médicos.
- Idade - Definida como o número de anos completos por ocasião da admissão ao estudo. Foi avaliada através de análise de correlação linear e através da comparação entre dois grupos (16 a 24 anos e 25 a 35 anos).
- Índice de massa corpórea (IMC) - Relação entre o peso em quilogramas e o quadrado da altura em metros (kg/m^2).
- Idade ao início do tratamento com estrogênios - Definida como a idade em anos completos ao iniciar o primeiro tratamento com

estrogênios. Avaliada através de análise de correlação linear e, ainda, por comparação de dois grupos com distintas idades ao início do tratamento hormonal (16 a 18 anos e 19 a 35 anos).

- Tempo de uso de estrogênio exógeno - Número de anos completos em que a paciente relata ter utilizado medicação hormonal contendo estrogênios. Realizou-se análise de correlação e estudo comparativo entre tempo de tratamento menor que cinco anos e tempo igual ou maior que cinco anos.

3.4.2. Variável Dependente

- Densidade Mineral Óssea (DMO) - Mensurada na coluna lombar (CL) -utilizou-se o segmento L2-L4- e em três regiões do fêmur: colo, triângulo de Ward e trocânter, e expressa em:

1. Valores absolutos em gramas de conteúdo mineral ósseo por área ou centímetro quadrado de osso analisado (g/cm^2).
2. Valores relativos em Z-score (em relação ao adulto jovem): corresponde ao número de desvios-padrões acima ou abaixo da média do adulto jovem de referência. A caracterização dos valores de Z-score foi feita com base nos critérios definidos pela OMS (WHO, 1994):

NORMAL - valor de DMO maior que -1 DP da média do adulto jovem de referência.

OSTEOPENIA - valor de DMO entre -1 a -2,5 DP da média do adulto jovem de referência.

OSTEOPOROSE - valor de DMO abaixo de -2,5 DP da média do adulto jovem de referência.

Foram utilizados, para comparação com os resultados deste estudo, os valores de DMO da CL (L2-L4) e do colo do fêmur obtidos para a população de mulheres brasileiras na faixa etária de 20 a 40 anos, segundo LEWIN et al. (1997) e ainda os percentuais de DMO esperados no adulto jovem normal para todos os locais, obtidos através de curva de distribuição “Z” ou curva normal padronizada (AGRESTI & FINLAY, 1986a).

3.5. Instrumento para Coleta de Dados

Uma ficha especialmente desenvolvida para a coleta dos dados analisados foi utilizada, conforme modelo anexo (ANEXO 1).

3.6. Coleta e Processamento de Dados

Revisou-se os diagnósticos de 2.050 pacientes atendidas no Ambulatório de Ginecologia Endócrina do Departamento de Tocoginecologia/CAISM/UNICAMP no período janeiro de 1991 a março de 1997. Dentre estas pacientes, 68 haviam recebido o diagnóstico de amenorréia primária com hipogonadismo hipergonadotrófico por ST ou DGP. Tal diagnóstico baseou-se na ausência de menstruação espontânea aos 16 anos de idade ou ausência de

caracteres sexuais secundários aos 14 anos de idade, dosagens de FSH e LH elevadas e realização de cariótipo através de cultura de linfócitos.

Os prontuários destas pacientes foram revisados, sendo selecionadas 50 pacientes que se adequavam aos critérios de inclusão e exclusão já referidos. Foram então convocadas a comparecer ao Ambulatório para consulta. Compareceram 38 pacientes que foram atendidas pela pesquisadora e, após responderem a um questionário, conforme ficha anexa (ANEXO 1), foram encaminhadas para realização de Densitometria Mineral Óssea. Este exame foi realizado através da técnica denominada DEXA - dual energy X-ray absorptiometry, utilizando-se um equipamento LUNAR DPX (Lunar corporation), no Setor de Medicina Nuclear, Departamento de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Os resultados foram apresentados através de laudo padronizado conforme modelo anexo (ANEXO 3). Estes dados foram também transcritos para ficha constante no ANEXO 1.

Um programa de entrada de dados foi elaborado com a criação de um arquivo. Os dados foram digitados e corrigidos com testes de consistência, fazendo-se as devidas correções, quando necessário.

3.7. Análise de Dados

A análise dos dados foi inicialmente descritiva e a seguir comparativa das médias das DMO nos diferentes locais, de acordo com as doenças

genéticas, através do teste t de Student (ARMITAGE, 1974). Para todo o grupo de mulheres amenorréicas, analisou-se as correlações entre a DMO e a idade, idade ao início do tratamento com estrogênios, tempo de uso de estrogênios e IMC através do coeficiente de correlação linear de Pearson (R). Utilizou-se, ainda, o teste do Qui-Quadrado para comparação dos resultados normais aos alterados da DMO (osteopenia e osteoporose) para as variáveis agrupadas (AGRESTI & FINLAY, 1986b). Foi também realizada análise de regressão linear múltipla para encontrar o melhor conjunto de variáveis que explicasse a variabilidade da DMO (DRAPER & SMITH, 1981).

Na análise estatística utilizou-se os programas EPI-INFO 6.02 e *Statistical Package for the Social Science* (SPSS-PC).

3.8. Aspectos Éticos

As pacientes avaliadas receberam informações da finalidade deste estudo e de como ele foi realizado. As que aceitaram participar voluntariamente, assinaram um termo de consentimento pós-informação (ANEXO 2).

Foram cumpridos os princípios da DECLARAÇÃO DE HELSINKI, 1986. Este estudo foi analisado e aprovado pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Tocoginecologia e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

4. Resultados

4.1. Características da Amostra

As 38 mulheres estudadas eram jovens, com média de idade em torno de 25 anos, tendo iniciado tratamento com estrogênios por volta dos 20 anos. O tempo médio de manutenção da medicação hormonal foi de 4,5 anos.

Subdivididas em dois grupos de acordo com as doenças genéticas Disgenesia Gonadal Pura e Síndrome de Turner, os grupos assemelharam-se quanto à idade, IMC, idade ao início do tratamento hormonal e ao tempo de tratamento (TABELA 1).

TABELA 1

Características das mulheres com amenorréia primária segundo as doenças genéticas DGP e ST e no grupo total

variáveis	DGP (N=22)		ST (N=16)		total (N=38)		t *	p*
	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP		
idade	24,7	3,86	24,5	4,33	24,6	4,01	0,17	0,866
IMC	22,0	4,41	24,2	3,80	22,9	4,25	-1,55	0,131
IIT#	19,9	3,75	20,3	4,20	20,1	3,90	-0,36	0,722
TT#	5,0	3,20	3,8	4,17	4,5	3,63	0,94	0,354

*os valores de t e p referem-se à comparação entre DGP e ST

IIT= idade ao iniciar tratamento com estrogênios TT= tempo de tratamento

4.2. Avaliação comparativa da DMO segundo as doenças genéticas Disgenesia Gonadal Pura e Síndrome de Turner

A comparação entre a DGP e a ST não revelou, segundo as médias dos valores de DMO em g/cm^2 e Z-score, diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (TABELAS 2 e 3).

TABELA 2

Comparação dos valores médios da DMO em g/cm^2 segundo as doenças Disgenesia Gonadal Pura e Síndrome de Turner

locais	DGP (N=22)		ST (N=16)		t	p
	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP		
CL	0,91	0,13	0,93	0,13	-0,43	0,671
colo fêmur	0,83	0,13	0,82	0,10	0,42	0,679
t. Ward	0,75	0,17	0,72	0,11	0,55	0,586
trocânter	0,68	0,11	0,62	0,08	1,57	0,125

TABELA 3

Comparação dos valores médios do Z-score segundo as doenças Disgenesia Gonadal Pura e Síndrome de Turner

locais	DGP (N=22)		ST (N=16)		t	p
	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP		
CL	-2,38	1,11	-2,23	1,13	0,41	0,685
colo fêmur	-1,07	1,14	-1,35	0,83	0,83	0,409
t. Ward	-1,28	1,35	-1,40	0,90	0,32	0,750
trocânter	-1,08	0,97	-1,49	0,78	1,39	0,171

Ao realizar-se a distribuição percentual dos dois grupos de pacientes de acordo com a classificação dada pelos valores de Z-score (TABELA 4), observou-se um alto comprometimento osteoporótico da coluna lombar (L2-L4) para todas as mulheres (91% no grupo com DGP e 88% para o grupo com ST), não havendo diferença estatisticamente significativa entre eles.

No colo do fêmur, triângulo de Ward e trocânter o comprometimento foi menor, com 50% a 55% das pacientes com DGP e 31% das com ST apresentando DMO dentro de limites normais. A perda óssea até níveis de osteoporose foi semelhante nos dois grupos. Comparando-se os percentuais de normais aos valores de osteopenia e aos de osteoporose ou, quando estatisticamente a comparação através do Qui-Quadrado aos valores de osteoporose não foi possível, ao total de acometidos (osteopenia mais osteoporose), não se encontrou diferenças estatisticamente significativas entre as pacientes dos dois grupos (TABELA 4).

TABELA 4
Distribuição percentual das pacientes com DGP e ST segundo o valor de Z-score nos diferentes locais avaliados

locais	DGP (N=22)			ST (N=16)			χ^2	p
	>-1	-1a-2,5	<-2,5	>-1	-1a-2,5	<-2,5		
CL	9	50	41	12	38	50	0,60	0,742
colo do fêmur	54	41	5	31	63	6	1,99* 2,45#	0,158 0,120
t. Ward	55	36	9	31	63	6	2,55	0,279
trocânter	50	45	5	31	69	0	1,65* 1,34#	0,199 0,248

* χ^2 >-1 vs. -1 a -2,5 (normais vs. osteopenia)

χ^2 >-1 vs. ≤ -1 (normais vs. total de comprometidos)

4.3. Avaliação da DMO das mulheres com amenorréia primária por DGP e ST

Os valores médios da DMO das jovens pacientes mostraram-se diminuídos quando comparados aos valores da DMO obtidos na população de mulheres brasileiras jovens normais (TABELA 5).

TABELA 5
Valores médios da densidade mineral óssea em g/cm² das mulheres do grupo de estudo e da população brasileira de referência de mulheres jovens normais, em diferentes locais

locais	Amenorréia primária (N=38)		População de referência*	
	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP
CL	0,92	0,13	1,20	0,12
colo fêmur	0,83	0,12	0,92	0,08
t. Ward	0,74	0,15	-	-
trocânter	0,65	0,10	-	-

*De acordo com LEWIN et al., (1997) (N=152). Não há referências para o triângulo de Ward e trocânter.

Ao avaliar-se a medida da DMO levando em consideração os valores médios do Z-score obtidos na população estudada, observa-se o maior comprometimento da coluna lombar (L2-L4), quando comparado à perda nos outros locais avaliados, segundo os critérios de comprometimento definidos pela OMS, 1994 (TABELA 6).

TABELA 6
Médias do Z-score das mulheres do grupo de estudo, em diferentes locais

locais	Amenorréia primária (N=38)	
	\bar{X}	DP
CL	-2,32	1,10
colo fêmur	-1,19	1,02
t. Ward	-1,30	1,17
trocânter	-1,27	0,90

Na TABELA 7, procedendo-se a distribuição percentual das mulheres de acordo com a classificação de Z-score, observa-se maior comprometimento ósseo na coluna lombar, com apenas 10% das mulheres mantendo DMO adequada quando comparadas ao adulto jovem. A densidade neste local esteve comprometida em níveis de osteoporose em 45% das pacientes.

Para o colo do fêmur, o comprometimento, embora importante (55% das pacientes com perda óssea além do normal), revela osteoporose em

apenas 5% das pacientes. Os valores no triângulo de Ward e no trocânter foram próximos aos do colo do fêmur.

A análise das medidas, levando em consideração os intervalos de confiança, revela significância estatística quando comparadas à distribuição esperada para a mulher jovem normal - obtidos através de curva normal padronizada ou curva de distribuição "Z" - para todos os locais avaliados com exceção dos valores de osteoporose no trocânter (TABELA 7).

TABELA 7
Comparação entre a distribuição percentual da DMO das pacientes de acordo com valores de Z-score nos diferentes locais avaliados e o percentual esperado para a mulher jovem normal

locais	Amenorréia primária(N=38)		
	>-1	-1 a -2,5	<-2,5
CL	10 (2,9 - 24,8)	45 (28,6 - 61,7)	45 (28,6 - 61,7)
colo fêmur	45 (28,6 - 61,7)	50 (33,3 - 66,6)	5 (0,6 - 17,7)
t. Ward	42 (26,3 - 59,1)	50 (33,3 - 66,6)	8 (1,6 - 21,3)
trocânter	42 (26,3 - 59,1)	55 (38,3 - 71,4)	3 (0,06- 13,8)#
percentual esperado na mulher jovem normal.	84,13*	15,25*	0,62*

-os valores entre parênteses referem-se ao intervalo de confiança

*valores obtidos através de curva de distribuição "Z" ou curva normal padronizada

estatisticamente não-significativo

Estes resultados podem ser melhor visualizados nos GRÁFICOS 1 e 2, que apresentam os valores de DMO medidos na coluna lombar (L2-L4) e no colo do fêmur das 38 mulheres avaliadas. Em azul, a faixa de DMO na

população normal de referência, segundo gráfico padrão do densitômetro utilizado neste estudo.

GRÁFICO 1

Valores de DMO (g/cm²) da CL (L2-L4)
das mulheres com DGP e ST (N=38)

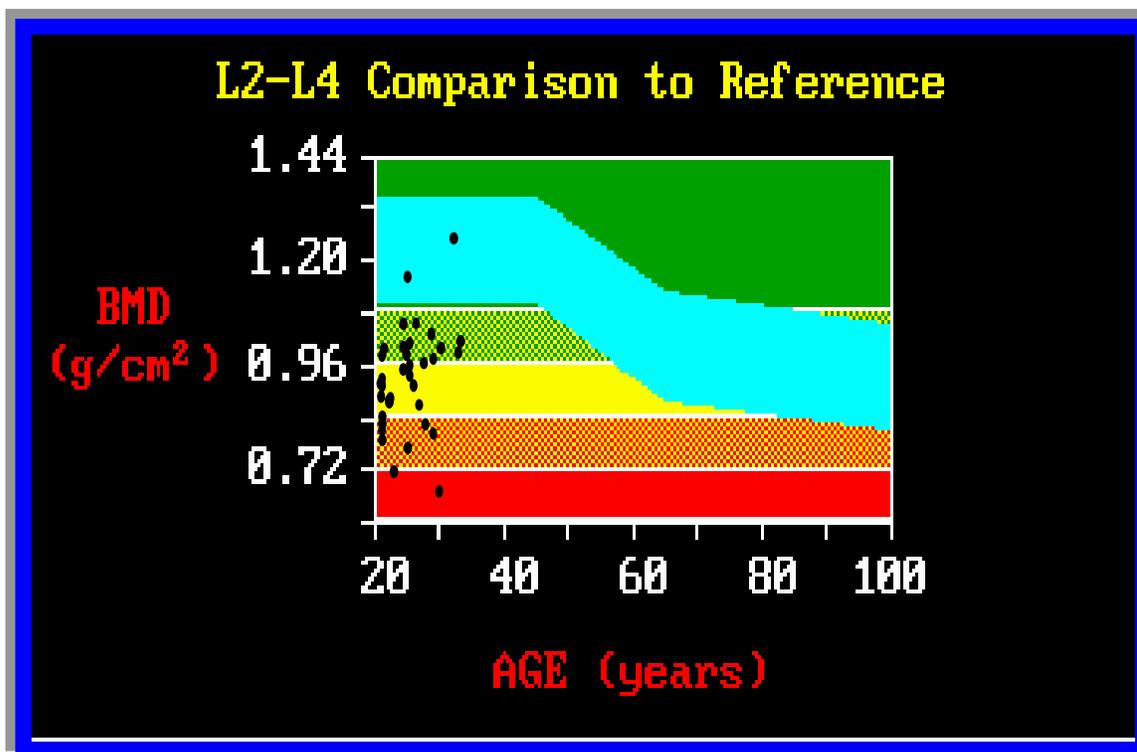
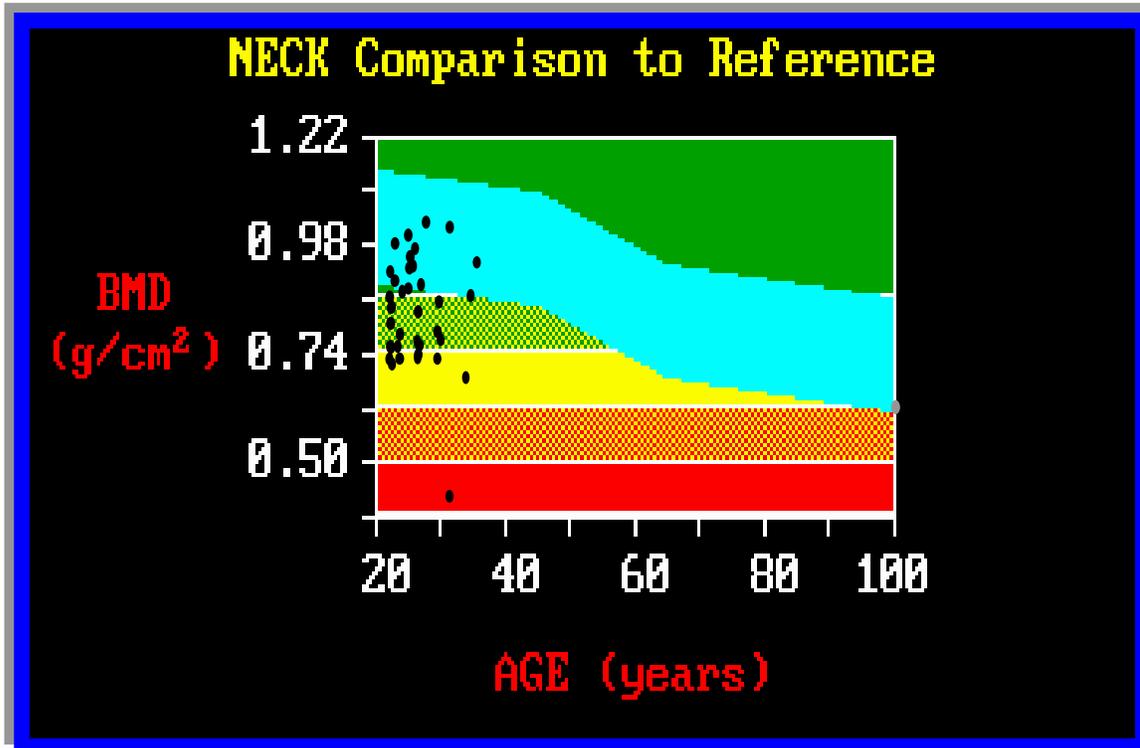


GRÁFICO 2

Valores de DMO (g/cm^2) do colo do fêmur das mulheres com DGP e ST (N=38)



4.4. Avaliação da DMO de acordo com a idade das mulheres com amenorréia primária por DGP e ST

A análise dos valores de DMO em g/cm^2 ou em Z-score para os diferentes locais medidos não revelou correlação linear entre estas medidas e a idade das pacientes no momento da realização da densitometria (TABELA 8).

TABELA 8

Análise da correlação entre a DMO em g/cm^2 e em Z-score e a idade das mulheres do grupo de estudo nos diferentes locais avaliados (N=38)

locais	DMO (g/cm^2)		DMO (Z-score)	
	R	p	R	p
CL	0,31	0,059	0,30	0,064
colo fêmur	-0,03	0,842	-0,08	0,612
t. Ward	-0,14	0,395	-0,13	0,437
trocânter	-0,05	0,777	-0,10	0,547

A avaliação da distribuição percentual das pacientes segundo a faixa etária e o comprometimento da DMO também não revelou diferenças estatisticamente significativas entre as distintas faixas etárias, ao se comparar os valores normais aos valores de osteopenia e aos de osteoporose ou, quando estatisticamente a realização do Qui-Quadrado não foi possível, ao total de acometidos, conforme apresentado na TABELA 9.

TABELA 9
Distribuição percentual da DMO das mulheres do grupo de estudo segundo valores de Z-score, em diferentes faixas etárias

locais	16-24 anos (N=20)			25-35 anos (N=18)			χ^2	p
	>-1	-1a-2,5	<-2,5	>-1	-1a-2,5	<-2,5		
CL	5	40	55	17	50	33	2,43	0,297
colo do fêmur	50	50	0	39	50	11	*0,14 #0,47	0,709 0,492
t. Ward	45	50	5	44	44	12	0,51	0,775
trocânter	50	50	0	33	61	6	*0,81 #1,08	0,368 0,299

* χ^2 >-1 vs. -1a-2,5 (normais vs. osteopenia)

χ^2 >-1 vs. ≤ -1 (normais vs. total de acometidos)

4.5. Avaliação da DMO de acordo com a idade ao início do tratamento com estrogênios

Não foi observada correlação entre a idade ao início do tratamento com estrogênios e as medidas da DMO nos diferentes locais, tanto em valores absolutos em g/cm² quanto em Z-score (TABELA 10).

TABELA 10

Correlação entre os valores da DMO em g/cm² e em Z-score e a idade das mulheres (anos) ao início do tratamento com estrogênios (N=38)

locais	DMO (g/cm ²)		DMO (Z-score)	
	R	p	R	p
CL	-0,30	0,065	-0,31	0,061
colo fêmur	-0,14	0,384	-0,19	0,242
t. Ward	-0,16	0,338	-0,15	0,365
trocânter	-0,24	0,141	-0,26	0,112

Considerando-se a classificação da DMO e procedendo-se à distribuição percentual das mulheres avaliadas estratificadas pela idade ao início do uso de estrogênios, não se observou diferenças estatisticamente significativas na prevalência do comprometimento do tipo osteopenia e osteoporose quando o tratamento foi iniciado mais tardiamente (TABELA 11).

TABELA 11

Distribuição percentual da DMO das mulheres do grupo estudado segundo Z-score em relação às diferentes faixas etárias ao início do tratamento hormonal

locais	16-18 anos (N=17)			19-35 anos (N=21)			χ^2	p
	>-1	-1a-2,5	<-2,5	>-1	-1a-2,5	<-2,5		
CL	18	47	35	5	43	52	2,13	0,344
colo do fêmur	53	41	6	43	52	5	*0,45 #0,38	0,502 0,536
t. Ward	38	50	12	47	48	5	0,98	0,614
trocânter	42	58	0	43	52	5	*0,05 #0,01	0,815 0,917

* χ^2 >-1 vs. -1a-2,5 (normais vs. osteopenia)

χ^2 >-1 vs. \leq -1 (normais vs. total de comprometidos)

4.6. Avaliação da DMO de acordo com o tempo de uso de estrogênios

O tempo de utilização de estrogênios correlacionou-se positivamente à DMO na coluna lombar, isto é, quanto maior o tempo de tratamento, maior a DMO neste local. Esta correlação, entretanto, não foi observada para os outros locais estudados (TABELA 12).

TABELA 12
Correlação entre o tempo de tratamento com estrogênios e a DMO em g/cm² e em Z-score (N=38)

locais	DMO (g/cm ²)		DMO (Z-score)	
	R	p	R	p
CL	0,57	<0,0001	0,57	<0,0001
colo fêmur	0,12	0,463	0,12	0,473
t. Ward	0,05	0,744	0,05	0,738
trocânter	0,13	0,436	0,10	0,549

Para avaliar-se a distribuição dos resultados das densitometrias das 38 mulheres, subdividiu-se o tempo de tratamento em dois grupos: menor do que cinco anos e maior ou igual a cinco anos. Verificou-se que entre as mulheres tratadas por mais tempo, a porcentagem de comprometimento ósseo com diferença estatisticamente significativa foi menor apenas na coluna lombar (TABELA 13).

TABELA 13

Distribuição percentual da DMO segundo Z-score em relação aos diferentes tempos de tratamento hormonal com estrogênios

locais	< 5 anos (N=23)			≥ 5 anos (N=15)			χ^2	p
	>-1	-1a-2,5	<-2,5	>-1	-1a-2,5	<-2,5		
CL	9	30	61	13	67	20	6,24	0,044
colo do fêmur	35	61	4	60	33	7	*2,68 #2,34	0,102 0,126
t. Ward	36	55	9	53	40	7	0,74	0,697
trocânter	36	59	5	53	47	0	*0,55 #0,74	0,457 0,389

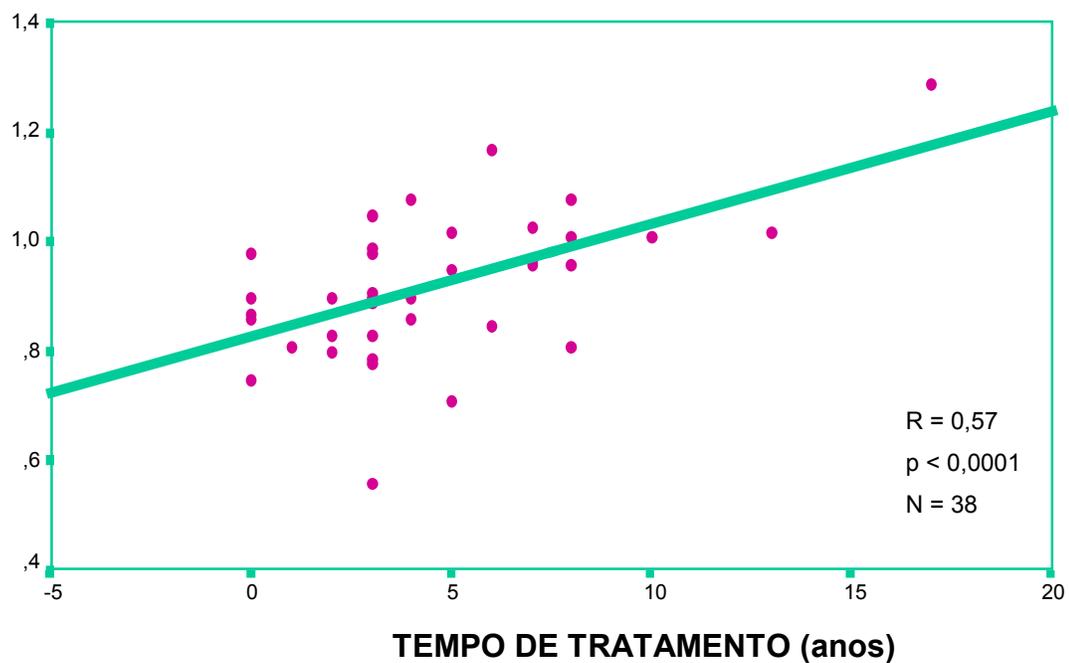
* χ^2 >-1 vs. -1a-2,5 (normais vs. osteopenia)

χ^2 >-1 vs. ≤ -1 (normais vs. total de comprometidos)

A representação gráfica da correlação entre o tempo de tratamento utilizando estrogênios e a DMO na coluna lombar mostra que a relação linear é direta entre estas variáveis, ou seja, a um maior tempo de tratamento corresponde uma medida de DMO maior (GRÁFICO 3).

GRÁFICO 3

Correlação entre a DMO da coluna lombar (L2-L4) e o tempo de tratamento com estrogênios



4.7. Avaliação da DMO de acordo com o IMC

A análise da correlação entre a DMO medida em g/cm^2 ou em Z-score e o IMC mostrou a existência de uma correlação positiva e estatisticamente significativa para o colo do fêmur e triângulo de Ward, isto é, mulheres com maior IMC apresentam maior DMO nestes locais (TABELA 14).

TABELA 14
Correlação entre os valores da DMO em g/cm^2 e em Z-score e o IMC das mulheres do grupo de estudo (N=38)

locais	DMO (g/cm^2)		DMO (Z-score)	
	R	p	R	p
CL	0,20	0,219	0,20	0,230
colo fêmur	0,48	0,002	0,45	0,004
t. Ward	0,39	0,013	0,38	0,018
trocânter	0,25	0,118	0,23	0,165

Os GRÁFICOS 4 e 5 representam a relação linear direta entre as variáveis IMC e DMO no colo do fêmur e no triângulo de Ward.

GRÁFICO 4
Correlação entre a DMO do colo do fêmur e o IMC

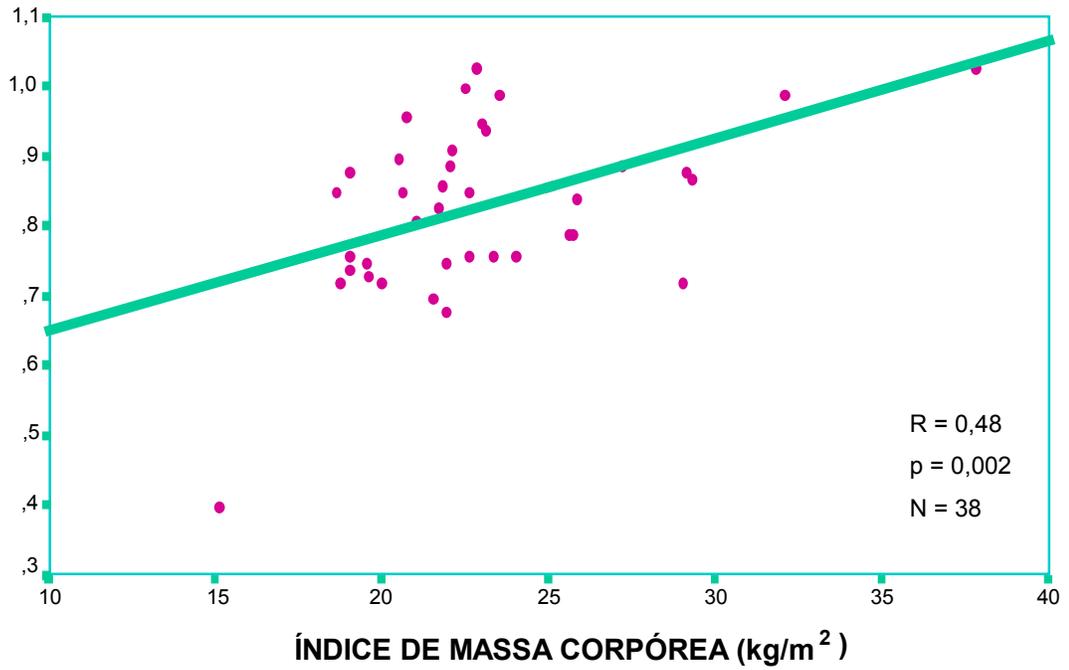
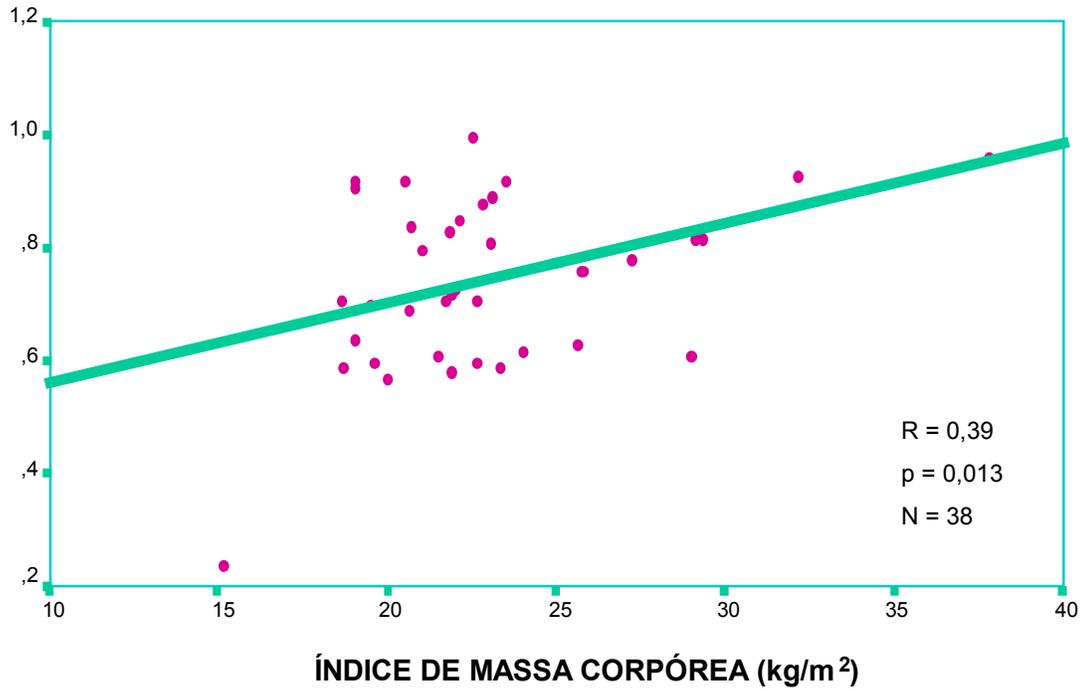


GRÁFICO 5
Correlação entre a DMO do triângulo de Ward e o IMC



4.8. Análise de regressão múltipla utilizando método de seleção de variável *Stepwise* entre a DMO na coluna lombar e as variáveis cariótipo, idade, idade ao início do tratamento com estrogênios, tempo de tratamento e IMC

O método utilizado selecionou apenas a variável tempo de tratamento com estrogênios. Encontrou-se um coeficiente de 0,021. O cálculo do coeficiente de determinação para esta variável foi de 0,326, ou seja, de 32,6% (TABELA 15).

TABELA 15

Variável correlacionada à DMO da coluna lombar segundo análise de regressão múltipla (*Stepwise*) para o grupo de estudo

variável	coeficiente	E.P. coeficiente	p
tempo	0,021	0,005	0,0002
constante	0,826	0,029	0,0001

N=38

R²=32,6%

4.9. Análise de regressão múltipla utilizando método de seleção de variável *Stepwise* entre a DMO do colo do fêmur e as variáveis cariótipo, idade, idade ao início do tratamento com estrogênios, tempo de tratamento e IMC

Apenas o IMC mostrou influência significativa sobre a determinação da DMO no colo do fêmur, com um coeficiente de 0,014 e coeficiente de determinação de 0,235 ou de 23,5% (TABELA 16).

TABELA 16

Variável correlacionada à DMO do colo do fêmur segundo análise de regressão múltipla (STEPWISE) para o grupo de estudo

variável	coeficiente	E.P. coeficiente	p
IMC	0,014	0,004	0,0021
constante	0,512	0,097	0,0001

N=38
R²=23,5%

5. Discussão

Os resultados deste estudo permitem afirmar que mulheres jovens com amenorréia primária por DGP ou por ST podem apresentar marcada redução na densidade mineral óssea da coluna lombar e do colo do fêmur. O tempo de tratamento com estrogênios e o índice de massa corporal mostraram associação positiva com a densidade na coluna lombar e no colo do fêmur, respectivamente. Não se evidenciou relação entre a idade das pacientes ou a idade ao início do tratamento e as medidas de densidade nos diferentes locais.

A medida da DMO em mulheres com amenorréia primária por hipogonadismo, na faixa etária entre a puberdade e os 35 anos, reflete o efeito da privação hormonal na época em que deveria ocorrer intensa formação óssea. Os efeitos desta privação causam, sobre o sistema ósseo, alteração assintomática e progressiva de extrema gravidade. Ao comparar-se os valores da população estudada aos da população de

jovens brasileiras com função ovariana normal (LEWIN et al., 1997), observou-se uma intensa redução na massa óssea, mais marcante na coluna lombar, com apenas uma em cada dez pacientes mantendo DMO em níveis normais.

Considerando-se que, em uma população jovem normal, o esperado seria uma prevalência de cerca de 16% de indivíduos com comprometimento da densidade óssea, ao deparar-se com um grupo com 90% de mulheres com densidade mineral óssea reduzida para a coluna lombar, é evidente a necessidade de buscar meios para reduzir a instalação ou a progressão de osteoporose nestas mulheres.

No colo do fêmur, o comprometimento, embora menos freqüente, também teve grande prevalência, com mais da metade das pacientes estudadas apresentando osteopenia ou osteoporose.

Comparando-se estes dados aos níveis considerados críticos para fratura e que, segundo BARDEN & MAZESS (1989), são de $0,90\text{g/cm}^2$ e de $0,78\text{g/cm}^2$, respectivamente para coluna lombar e colo do fêmur, observa-se, principalmente para a coluna lombar (DMO média obtida= $0,92\text{g/cm}^2$), valores muito próximos dos níveis de risco.

Sabe-se que o pico de massa óssea obtido na puberdade é um fator determinante de extrema importância na fisiopatologia da

osteoporose que se instala na dependência do equilíbrio entre o ganho do tecido ósseo nesta época e as perdas ósseas ao longo de toda a vida. Ao analisar-se uma população que tem comprometido o maior momento de “acumulação” óssea, seria esperado obter-se densidades abaixo do normal, porém, a prevalência de 45% de osteoporose na coluna lombar de jovens com idade em torno de 25 anos ressalta a necessidade do diagnóstico e atuação precoces sobre mulheres com hipogonadismo primário. A atuação médica apenas após a constatação de grande perda óssea, torna os resultados desalentadores. E mais, a limitação das atividades, bem como a alteração do estilo de vida em tão precoce faixa etária, é inevitável.

As limitações tornam-se evidentes quando se considera que, à medida que a DMO diminui, observa-se um aumento no risco de fratura independentemente da idade da paciente, e que o risco dobra a cada desvio-padrão abaixo da média (BARDEN & MAZESS, 1989). Assim, uma jovem com intensa redução de massa óssea, deve limitar bastante as atividades físicas que envolvam algum grau de impacto tais como tênis, basquete, volei, além de evitar hábitos com eventual risco de queda, como por exemplo andar de bicicleta. Surgem restrições até mesmo quanto às atividades no lar ou no trabalho. A socialização da jovem paciente amenorréica é, portanto, ainda mais dificultada. É

necessário, em contrapartida, estimular outros tipos de atividade, principalmente a caminhada. Como alternativas, a natação ou a hidroginástica não podem ser esquecidas.

Estudos com mulheres menopausadas têm salientado o comprometimento pessoal, social e econômico causado pelas fraturas osteoporóticas. Dentre estas, sem dúvida, é a fratura femoral o ponto crítico de morbidade e mortalidade, sendo decorrente, geralmente, de uma queda. As fraturas vertebrais, de sintomatologia bem menos evidente, podem causar alterações posturais. No punho, as fraturas também ocorrem por queda, são menos graves que as do fêmur, porém, são dolorosas e necessitam de redução e imobilização .

Há dados na literatura mundial referindo uma freqüência de fratura de punho 2,6 vezes maior nas jovens com Síndrome de Turner quando comparadas à taxa para meninas normais (ROSS et al., 1991). Observou-se também que a DMO é menor em pacientes com ST que apresentam fraturas quando comparadas com pacientes com ST sem fraturas (DAVIES, GULEKLI, JACOBS, 1995).

São raros os estudos a longo prazo com ST ou DGP, que mostrem as alterações sofridas por estas mulheres em faixa etária correspondente à menopausa de mulheres normais. Cerca de 44 anos após ter sido reconhecida a ST, a paciente observada por Henry Turner

ao descrever tal síndrome foi novamente reavaliada, observando-se que a mesma apresentara fratura no colo do fêmur aos 51 anos de idade (MALES & SEELY, 1978).

Embora os dados do presente estudo coincidam com os de publicações nacionais e internacionais que avaliam a DMO na ST e na DGP, é pequeno o número de trabalhos utilizando método atual de avaliação óssea e de maior sensibilidade (DAVIES, HALL, JACOBS, 1990; EMANS et al., 1990; FABRI et al., 1991; ROSS et al., 1991; MORA et al., 1992; BIBEROGLU et al., 1993;). Muitos estudos utilizam método de menor poder diagnóstico, com avaliação apenas do sistema apendicular, ou ainda utilizam tomografia computadorizada, exame que, pelo nível de radiação e pelo alto custo, não pode ser utilizado na prática rotineira em nosso país. Assim, restringem-se os dados passíveis de comparação.

Poucos são os trabalhos brasileiros publicados sobre o assunto, sendo os resultados desses, semelhantes aos nossos quanto à perda óssea. Um deles descreve a DMO em sete mulheres com amenorréia primária por hipogonadismo hipergonadotrófico, sendo três pacientes com ST, uma paciente 47,XXX e as outras três pacientes com DGP. Todas apresentaram redução na densidade da coluna lombar e/ou do colo do fêmur (BONDUKI et al., 1996). MOURA et al.(1996), relataram nove pacientes com ST ou DGP apresentando alterações na

densitometria em, respectivamente, 60% e 75% delas. Posteriormente publicaram, já com 10 pacientes, que seus resultados indicariam uma tendência a apresentar melhor DMO as mulheres que iniciaram reposição hormonal mais cedo (MOURA et al., 1997).

Muitos autores têm citado a osteoporose como uma complicação freqüente da ST, mas a fisiopatologia exata da alteração óssea não é totalmente conhecida. Como um certo grau de perda óssea já pode ser observado em estudos de mulheres com ST em idade pré-puberal (ROSS et al., 1991) e esta alteração acentua-se fortemente na idade correspondente ao período puberal, com perda progressiva nas pacientes não-tratadas com estrogênios, a osteoporose observada provavelmente seria conseqüente principalmente da privação hormonal. Existe a hipótese de haver também um efeito direto da doença genética sobre o metabolismo ósseo atuando desde antes da puberdade (VILLANUEVA & FLETCHER, 1884; ODELL & HEATH III, 1993). Estudos recentes referem, de forma mais detalhada, uma redução na ação dos osteoblastos, com conseqüente predomínio da atividade de degradação óssea dos osteoclastos (SAENGER, 1993), ou ainda alteração no metabolismo renal da vitamina D (SAGGESE et al., 1992). O número de estudos com DGP é marcadamente menor.

Subdividiu-se as pacientes em dois grupos de acordo com a etiologia genética DGP e ST. Os dois grupos foram semelhantes quanto à média das idades, IMC, idade ao início de tratamento e tempo de tratamento hormonal. Assim, comparando-se a redução óssea observada nos dois grupos e verificando-se que não houve diferenças estatisticamente significativas entre eles, não se encontrou substrato para atribuir tal comprometimento à alteração cromossômica numérica da ST, em concordância com outros autores (SHORE et al., 1982, STEPAN, MUSILOVA, PACOVSKY, 1989; MORA et al., 1992).

Como as duas disgenesias apresentam a mesma condição de hipogonadismo hipergonadotrófico com baixos níveis estrogênicos agindo sobre a mineralização óssea, a alteração óssea observada provavelmente ocorreria como uma consequência freqüente (90% das pacientes) da não-produção hormonal das gônadas.

Por não se encontrar diferenças na avaliação pela densitometria entre as duas condições estudadas e como os grupos eram semelhantes quanto às características, avaliou-se conjuntamente o total de 38 pacientes quanto aos valores de densidade obtidos.

A análise das variáveis independentes idade, idade ao início do tratamento com estrogênios e IMC, não mostrou correlação com a DMO

na coluna lombar, que se relacionou positivamente apenas com o tempo de tratamento com estrogênios.

A ausência de correlação estatisticamente significativa entre a DMO e a idade das pacientes foi um resultado inesperado que deve ser melhor analisado.

Como já referido, a neoosteogênese em mulheres normais ocorre principalmente durante a puberdade, com pequeno ganho ósseo após este período. Assim, mulheres na puberdade com níveis estrogênicos normais apresentam correlação direta entre DMO e idade. Nas pacientes do grupo estudado, não se evidenciou correlação direta ou inversa estatisticamente significativa. Na hipótese de que nenhuma delas tivesse utilizado estrogênios, provavelmente seria possível evidenciar correlação inversa, ou seja, a DMO diminuiria com o passar da idade. Observou-se, porém, que a correlação direta entre a DMO e a idade das pacientes esteve muito próxima da significância estatística. Pode-se especular que, com mais alguns casos, esta relação seria significativa. Muito provavelmente, os resultados encontrados foram influenciados pelo fato de ter havido reposição hormonal na maioria destas mulheres.

É necessário destacar ainda que, como as pacientes avaliadas iniciaram terapêutica em diferentes idades, algumas análises poderiam ser dificultadas ou limitadas. Some-se a isto a dificuldade decorrente da

baixa freqüência da ST e da DGP. Por outro lado, do ponto de vista ético, seria inaceitável manter mulheres em idade puberal com diagnóstico de hipogonadismo hipergonadotrófico sem tratamento, visando a realização de estudos comparativos prospectivos. Em pacientes não-tratadas, os dados provavelmente refletiriam um comprometimento da DMO maior do que o observado, agravando ainda mais o quadro descrito.

Nossos resultados corroboram os de BIBEROGLU et al. (1993), que também não encontraram correlação entre a idade e a DMO em pacientes com amenorréia primária hipoestrogênica.

Em estudo diferente do método aqui utilizado, MORA et al. (1992), encontraram correlação entre a idade e a DMO. Neste trabalho, associou-se a idade das mulheres com a diferença da DMO obtida entre o valor da população normal de referência e o valor efetivamente medido na coluna lombar de mulheres com amenorréia primária.

A idade ao início do tratamento hormonal também não se correlacionou às medidas de DMO na coluna lombar, isto é, a densidade neste local não variou em função da idade ao início do tratamento. Provavelmente em uma avaliação com pacientes que iniciassem reposição mais cedo, esse resultado fosse diferente. Neste estudo, porém, pretendia-se observar mulheres sem ação estrogênica na fase de maior aumento de massa óssea.

Em discordância de nossos resultados, MORA et al., (1992), ao analisarem mulheres com ST que iniciaram tratamento até os 12 anos ou após esta idade, encontraram DMO maior com o início de tratamento mais precoce, embora também nestas houvesse redução quando comparadas às jovens normais.

Para distribuir as pacientes de acordo com a idade ao início do tratamento hormonal e para observar a interferência do hipoestrogenismo sobre o metabolismo ósseo na faixa etária de maior neosteogênese, escolheu-se como ponto de corte a idade de 18 anos, época em que os estudos referem já ter ocorrido a maior parte da formação de massa óssea crítica (SLEMENDA & JOHNSTON JR, 1994). Não se obteve melhor densidade óssea no grupo que iniciou tratamento mais cedo. Como apenas foram avaliadas mulheres tratadas após os 16 anos de idade, uma possível interferência de um tratamento mais precoce não pode ser avaliada.

A única variável neste estudo que teve uma correlação altamente significativa com a DMO da coluna lombar foi o tempo de utilização de estrogênios. Este resultado reforça a idéia de que a manutenção do tratamento é de fundamental importância.

O tempo de tratamento, de acordo com nossos dados, teve atuação da ordem de 32,6% sobre a DMO da coluna lombar, isto é, foi

responsável pela determinação de até cerca de 32,6% da massa óssea obtida.

Comparou-se, ainda, as pacientes que trataram por menos de cinco anos com as que receberam tratamento por tempo maior ou igual a cinco anos. Como não há concordância entre os trabalhos de literatura quanto a um tempo de tratamento a ser avaliado de forma a permitir comparação, utilizou-se este número por ser o tempo médio de tratamento obtido no grupo em estudo. Novamente observou-se significância do tempo de tratamento sobre a determinação da densidade mineral na coluna lombar, com maior massa óssea nas pacientes tratadas por cinco anos ou mais.

É relatado por MORA et al., (1992), ao acompanharem nove mulheres amenorréicas durante três anos de tratamento, que há correlação positiva entre a DMO e os dois primeiros anos de tratamento, mantendo-se estabilizado o déficit após este tempo. Após os dois anos, o estrógeno não aumentou a densidade óssea, agindo, talvez, apenas na prevenção da perda óssea.

O IMC, que mostrou-se tão importante para a DMO do colo do fêmur das pacientes aqui avaliadas, não teve influência na densidade da coluna lombar, embora em outros estudos esta correlação tenha sido demonstrada (EMANS et al., 1990; ROSS et al., 1991).

No colo do fêmur, das variáveis estudadas, apenas o IMC mostrou influência sobre a densidade ($R=0,48$ e $p=0,002$), observando-se um coeficiente de determinação da ordem de 23,5%, isto é, a DMO neste local pode ter uma variação de até 23,5% dependendo da variação do IMC da paciente. Preferiu-se utilizar o IMC e não o peso das pacientes porque grande parte deste grupo foi composto por mulheres de baixa estatura, para as quais os valores adequados de peso são diferentes dos esperados para as de estatura normal, também presentes entre as mulheres estudadas. É provável que os resultados ficassem prejudicados se fosse utilizado o peso isoladamente, o que teria significado se o grupo em estudo fosse homogêneo quanto à estatura ou apresentasse curva de crescimento semelhante à da população normal, permitindo comparação aos valores obtidos em estudos populacionais de referência.

Na população normal, a influência do IMC e do peso também são significativas na determinação da DMO do colo (LEWIN et al., 1997). O colo do fêmur é importante na sustentação do peso, sofrendo constante estresse mecânico gerado pela contração muscular e pela sobrecarga a que está submetido. Estes fatores serviriam de estímulo, contribuindo para a formação óssea local por mecanismos não completamente estabelecidos e, portanto, melhorando a mineralização.

As outras variáveis estudadas não demonstraram qualquer influência sobre a determinação da densidade mineral no colo do fêmur.

Era idéia inicial deste estudo analisar dados relativos à alimentação, tabagismo, atividade física, além da raça. Com relação à raça, das 38 mulheres avaliadas, apenas uma não era branca. Entretanto, a falta de consistência e de respostas objetivas e claras não permitiu qualquer tipo de análise dos outros fatores. As respostas obtidas reforçaram a sensação de que as mulheres avaliadas não têm conhecimento dos benefícios ou prejuízos destes fatores e não se preocupam com eles. Estes dados mostraram a necessidade de se investir mais em educação em saúde, no sentido de valorizar a importância de exercícios e hábitos saudáveis.

Não foi localizada nenhuma publicação que estabelecesse claramente uma relação estatisticamente significativa entre a DMO no colo do fêmur de mulheres com ST ou DGP e as variáveis aqui estudadas. As medidas referidas na maioria dos estudos são principalmente da coluna lombar e, com menor frequência, do rádio. Embora tenha-se demonstrado a associação entre a ocorrência de fraturas e a massa óssea medida em vários locais do esqueleto, estudos recentes indicam que o risco de fratura femoral está mais fortemente associado com o valor da DMO femoral do que com a do antebraço

(WHO,1994). O colo do fêmur reflete muito mais fielmente a densidade de todo o esqueleto do que o rádio, hoje utilizado apenas para estudos populacionais de densidade óssea. Além deste fator, é o fêmur o local de fraturas de maior morbidade, como já enfatizado anteriormente.

Uma forte evidência dos resultados apresentados é que as mulheres com amenorréia primária apresentam um risco muito elevado de osteoporose. Sendo esta doença de progressão silenciosa e de baixa ou ausente manifestação clínica até que ocorram fraturas, muitos esforços têm sido concentrados com o intuito de reduzir, se não de evitar, o ônus que acarreta à paciente e à sociedade.

Muitas publicações mostram que a densitometria, através de técnica sensível e precisa, revolucionou a investigação diagnóstica da massa óssea, além de tornar claro que a melhor forma de evitar as complicações resultantes da osteoporose é o diagnóstico precoce da perda óssea e das alterações ou da insuficiência no ganho ósseo da puberdade.

Os dados deste estudo possibilitaram o reconhecimento e a mensuração de uma importante complicação do hipoestrogenismo primário que, até então, não imaginávamos tão prevalente ou tão grave.

A informação da alta prevalência de comprometimento ósseo nas mulheres com hipoestrogenismo primário evidencia a necessidade da avaliação do adequado desenvolvimento puberal para que, ao mais precoce sinal de retardo ou na presença de estigmas genéticos, investigue-se a paciente até um diagnóstico preciso.

Sabendo-se que o pico ósseo é tido como um dos mais importantes fatores determinantes da massa óssea, na ocorrência de hipogonadismo, a precocidade do diagnóstico e da instituição e manutenção do tratamento podem ser decisivos na mineralização óssea e, portanto, na prevenção da osteoporose. Embora não exista consenso quanto à melhor forma de iniciar e administrar estrogênios, não há dúvidas da necessidade desta reposição. O menor pico ósseo é cada vez menos passível de ser reparado à medida que progride o desenvolvimento do esqueleto. Não seria exagero dizer que a prevenção da osteoporose deve ter início já na infância e na adolescência.

O enfoque principal do tratamento da DGP e da ST (excluído o tratamento de malformações associadas) sempre foi o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários e a melhora da aparência corporal, de forma a adequar melhor as pacientes às expectativas sociais e psíquicas. Os resultados expostos ressaltam a importância de dividir o foco de

atenções visando reduzir o comprometimento ósseo, com menor limitação às suas atividades.

Com esta visão, a relação médico-paciente deve ser reforçada, pois ao médico caberá não apenas a função de prescrever medicamentos, mas também a de informar à paciente os cuidados que devem ser inseridos ao seu estilo de vida. Assim, as manifestações clínicas da osteoporose ocorrem não apenas devido à baixa massa óssea, mas também devido ao tipo e à expectativa de vida das mulheres e à ocorrência de quedas, que favoreceriam as fraturas.

Ressaltou-se a importância do tempo de tratamento com estrogênios ao avaliar-se uma população jovem. O médico deve, portanto, diagnosticar e tratar precocemente e, principalmente, motivar a paciente para o não-abandono ou interrupção do tratamento.

Não há dúvidas quanto à melhoria da qualidade de vida das mulheres que recebem reposição hormonal. Em relação a prolongar a expectativa de vida, mais estudos são necessários. Em mulheres na pós-menopausa que recebem hormônios, este efeito é praticamente desprezível. Porém, em se tratando de uma população jovem que refletiria a morbidade causada pelo hipoestrogenismo muito precocemente, estudos prospectivos com avaliação a longo prazo poderão trazer novos dados.

Demonstrou-se a correlação entre o IMC e a densidade mineral óssea do fêmur. Ora, IMC é a relação entre peso e a altura. Sobre o peso das pacientes há como intervir. É dever do médico, ao orientar a paciente sobre o risco do comprometimento ósseo, reforçar a necessidade de dieta e atividade física adequadas, de forma a aumentar a massa muscular, peso corpóreo e, portanto, o IMC.

Foi observado o comprometimento ósseo precoce e altamente prevalente entre mulheres jovens com amenorréia primária hipoestrogênica. Ressaltou-se as limitações para o estudo destas doenças, passando pela sua baixa prevalência, pela restrição econômica ao diagnóstico precoce da patologia e do comprometimento ósseo ou pelo fato de ministrar-se tratamento sem esclarecimento do diagnóstico etiológico preciso.

Quando até mesmo a fisiopatogenia do comprometimento ósseo é discutível, inúmeras são as dúvidas existentes. Aceitando que o tempo de terapia é importante, não está claro por quanto tempo ou até que ponto é possível aumentar a DMO com a reposição hormonal. Pouco se sabe sobre como seria o ganho de massa óssea após a administração de estrogênios por tempo determinado, porém, com diferentes idades ao início do tratamento. Somente estudos comparativos e prospectivos, com metodologia bem determinada, poderiam dar resposta a estes

questionamentos. Seria interessante avaliar se diferentes doses estrogênicas na manutenção do tratamento mudariam a evolução da densidade óssea e, ainda, qual seria a eficácia de medidas coadjuvantes, tais como a utilização de cálcio, vitamina D e a atuação de diferentes tipos de exercícios físicos sobre a densidade óssea.

Novas opções terapêuticas têm surgido no tratamento da osteoporose de mulheres na pós-menopausa. Serviriam tais drogas para o tratamento da osteoporose de pacientes jovens? Quais seriam as alterações ósseas a longo prazo?

Ao lado das pesquisas, a melhoria das condições de saúde da população brasileira é imprescindível para permitir o diagnóstico e a aplicação de medidas preventivas ou terapêuticas no acompanhamento destas jovens e de todas as que apresentem amenorréia primária com hipogonadismo.

Espera-se que este estudo possa ter contribuído para acrescentar mais dados ao pouco que se sabe sobre a osteoporose em mulheres jovens com amenorréia primária. Ressaltou-se a importância do tempo de tratamento com estrogênios e do IMC, porém, outros fatores que teoricamente deveriam ter relação com a DMO, como por exemplo a idade, não revelaram significância estatística.

Embora a prevalência de osteoporose na ST e na DGP já tenha sido relatada há muitos anos, os fatores que agem na determinação da baixa DMO e a forma como atuam, permanecem controvertidos. Os relatos existentes na literatura mundial são muito diferentes. Diferem quanto à técnica de avaliação óssea, diferem quanto ao método de investigação e, talvez por isso, até mesmo quanto aos resultados. Talvez um estudo englobando os dados existentes ajudasse a encontrar respostas, além de traçar caminhos que norteassem estudos futuros.

O ginecologista tem, atualmente, assumido o papel de clínico geral da mulher, uma espécie de médico triador, o médico de confiança que a atende em um primeiro momento, orientando-a sobre os caminhos a seguir ou especialista a procurar. Esta é uma tendência cada vez mais forte e mais evidente. É o ginecologista quem acompanha a mulher durante toda a sua vida.

Com isso, ele tem assumido papel de destaque também na adolescência, quer pela maior importância dada ao desenvolvimento puberal, quer pela necessidade de orientação anticonceptiva devido à iniciação sexual mais precoce.

Toda esta responsabilidade deve fazer com que o médico, ao ganhar a familiaridade e o crédito da adolescente, corresponda cuidando não só dos seus problemas ginecológicos, mas esteja também atento

para orientações gerais próprias desta faixa etária. Dentre estas, a relação estado hormonal/sistema ósseo deve ser lembrada.

Talvez, no futuro, esta postura possibilite que, para algumas mulheres, a osteoporose possa ser vista como uma enfermidade evitável.

6. Conclusões

- A densidade mineral óssea não diferiu ao se comparar as mulheres com Disgenesia Gonadal Pura às com Síndrome de Turner.
- Mulheres com amenorréia primária hipoestrogênica por Disgenesia Gonadal Pura e por Síndrome de Turner apresentaram marcada redução da densidade óssea nos diferentes locais analisados (coluna lombar, colo do fêmur, triângulo de Ward, trocânter).
- Não houve correlação entre a DMO dos diferentes locais avaliados e a idade das mulheres ao ingresso no estudo.
- A DMO dos diferentes locais não esteve correlacionada à idade ao início do tratamento com estrogênios.

- A DMO correlacionou-se positivamente ao tempo de tratamento com estrogênios apenas na coluna lombar, mas não nos outros locais avaliados.
- A DMO correlacionou-se positivamente ao IMC no colo do fêmur e no triângulo de Ward, mas não nos outros locais avaliados.

7. Summary

During the puberal period, the appropriate hormonal production is directly associated to bone mass, whose peak is reached around 30 years of age. There is also an inverse association between mineral density and osteoporosis. Then, nowadays, a low peak of bone mass is considered an important risk factor for osteoporosis. In order to evaluate the impact on bone mineral density of women with primary hypoestrogenism due to Pure Gonadal Dysgenesis and Turner's Syndrome, 38 women aged between 16 and 35 years (mean 24,5) with these diseases were evaluated. All patients were cared at the Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, Universidade de Campinas (UNICAMP). A bone densitometry of lumbar spine and hip through the Dual Energy X-Ray Absorptiometry was performed. The relationship between the density measure obtained and the age of patients, age at the beginning of treatment with estrogen, length of treatment and body mass index were analysed. The results obtained from Pure Gonadal Dysgenesis and Turner's Syndrome were compared. The bone density was mainly affected in the lumbar spine with 90% of the patients presenting osteopeny or osteoporosis.

Concerning the femur, the injury occurred in around 55% of them. The density of lumbar spine was positively associated to the length of treatment with estrogen and in the femur to the body mass index. No correlation was found between bone density and age or age at the beginning of treatment. There was no statistically significant difference between values obtained from women with Pure Gonadal Dysgenesis and Turner's Syndrome.

8. Referências Bibliográficas

ARMITAGE, P. - **Statistical methods in medical research**. 2ed., New York, John Wiley & Sons, 1974. 504p.

AGRESTI, A. & FINLAY, B. - Probability distributions. In: AGRESTI, A. & FINLAY, B. - **Statistical methods for the social science**. San Francisco, Dellen Publishing Company, 1986a. p.65-92.

AGRESTI, A. & FINLAY, B. - Measuring association for categorical variables. In: AGRESTI, A. & FINLAY, B. - **Statistical methods for the social science**. San Francisco, Dellen Publishing Company, 1986b. p.197-241.

BAHNER, F.; SCHWARTZ, G.; HEINZ, H.H. - Turner's syndrome with fully developed secondary sex characteristics and fertility. **Acta Endocrinol.**, **35**:379, 1969.

BARACAT, E.C.; RODRIGUES DE LIMA, G.; BRUNONI, D. - Gênese dos órgãos da reprodução - Estados intersexuais. In: RODRIGUES DE LIMA, G. & BARACAT, E.C. (ed.) - **Ginecologia endócrina**. São Paulo, Editora Atheneu, 1995. p.179-95.

- BARDEN, H.S.& MAZESS, R.B. - Bone densitometry of the appendicular and axial skeleton. **Top. Geriatr. Rehabil.**, **4**:1-12, 1989.
- BIANCO, A.C.; MARONE, M.M.S.; LEWIN, S. - Técnicas para medida da massa óssea, In: BIANCO, A.C.; MARONE, M.M.S.; LEWIN, S. - **Métodos de investigação da massa óssea**, Unidade de Densitometria Óssea, 1996. p.34-56.
- BIBEROGLU, K.; YIDIZ,A.; KANDEMIR, O. - Bone loss in young women with primary hipogonadism and its prevention with calcitonin. **Gynecol. Obstet. Invest.**, **36**:114-8, 1993.
- BONDUKI, C. E.; HAIDDAR, M. A.; DA MOTTA, E. L. A.; NUNES, M. G.; LIMA, G. R.; BARACAT, E. C. - Densidade óssea em pacientes com disgenesia gonadal. **Reprod. Climat.**, **11**:43-4, 1996.
- BONJOUR, J. P.; THEINTZ, G.; BUCHS, B; SLOSMAN, D.; RIZZOLI, R. - Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **73**:555-63, 1991.
- BROWN, D.M.; JOWSEY, J.; BRADFORD, D.S. - Osteoporosis in ovarian dysgenesis. **J. Pediatr.**, **84**:816-20, 1974.
- CANN, C. E.; MARTIN, M. C.; GENANT, H. K.; JAFFE, R. B.- Decreased spinal mineral content in a amenorrheic women. **JAMA**, **251**:626-9, 1984.
- CHESNUT, C. H. III -Theoretical. overview bone development, peak bone mass, bone loss and fractures risk. **Am. J. Med.**, **91(suppl 5b)**:25-45,1991.
- CHRISTIANSEN, C. - Identifying women at risk of osteoporosis In: PECK, W.A. - **Trends and perspectives in the diagnosis and management of**

osteoporosis. New Jersey, N.Y., USA - The Parthenon Publishing Group, INC, 1989. p.21-7.

COOPER, C.; SHAH, S.; HAND, D.J. - Screening for vertebral osteoporosis using individual risk factors. **Osteoporosis Int.**, **2**:48-53, 1991.

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

DAVIES, M.C.; GULEKLI,B.; JACOBS, H.S. - Osteoporosis in Turner's Syndrome and others forms of primary amenorrhoea. **Clin. Endocrinol.**, **43**:741-6, 1995.

DeCHERNEY, A. - Physiologic and pharmacologic effects of estrogen and progestin on bone. **J. Reprod. Med.**, **38**:1007-13, 1993.

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

DELMAS, P.D. - Biochemical markers of bone turnover methodology and clinical use in osteoporosis. **Am. J. Med.**, **91(Suppl 5b)**:595-635, 1991.

DEMPSTER, D.W. & LINDSAY, R. - Pathogenesis of osteoporosis. **Lancet**, **1**:797-801, 1993.

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

- DRAPER, N.R. & SMITH, H. - **Applied regression analyses**. 2ed., New York, John Wiley & Sons, 1981. 709p.
- DRINKWATER, B.L.; NILSON, K.; CHESNUT, C.H. III; BREMNER, W.J.; SHAINHOLTZ, S.; SOUTHWORTH, M.B. - Bone mineral content of amenorrheic and eumenorreic athletes. **New Engl. J. Med.**, **311**:277-81, 1984.
- EISMAN, J.A.; SAMBROOK, P.N.; KELLY, P.J.; POCOOCK, N.A. - Exercise and its interaction with genetic influences in the determination of bone mineral density. **Am. J. Med.**, **91(Suppl 5b)**:5S-9S, 1991.
- EMANS, S.J.; GRACE, E.; HOFFER, F.A.; GUNDBERG, C.; RAVNIKAR, V.; WOODS, E.R. - Estrogen deficiency in adolescents and young adults: impact on bone mineral content and effects of strogen replacement. **Obstet. Ginecol.**, **76**:585-92, 1990.
- FABBRI, G.; PETRAGLIA, F.; SEGRE, A.; MAIETTA-LATESSA, A.; GALASSI, M.C.; CELLINI, M.; SARDELLI, S.; MASSOLO, F.; GENAZZANI, A.; GENAZZANI, A.R. - Reduced spinal bone density in young women with amenorrhea. **Eur. J. Obstet. Rep. Biology**, **41**:117-22, 1991.
- FERNANDES, C.E.; WEHBA, S.; MELO, N.R. - Osteoporose pós menopausica. **Femina**, **24 (Suppl 1)**:3-26, 1996.
- FOGELMAN, I.; RODIN, A.; BLAKE, G.- Impact of bone mineral measurement on osteoporosis. **Eur. J. Nucl. Med.**, **16**:39-59, 1990.
- FROST, H.M. - Vital biomechanics: proposed general concepts for skeletal adaptations to mechanical usage. **Calcif. Tissue Int.**, **43**:145-56, 1988.

- GLASTRE, C.; BRAILLOM, P.; DAVID, L.; COCHAT, P.; MEUNIER, P.J.;
DELMAS, P.D. - Measurement of bone mineral content of the lumbar spine
by dual energy x-Ray absorptiometry in normal children: correlations with
growth parameters. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **70**:1330-3, 1990.
- GILSANZ, V.; GIBBENS, D.T.; ROE, T.F.; CARLSON, M.; SENAC, M.O.;
BOECHAT, M.I.; HUANG, H.K.; SCHULZ, E.E.; LIBANOTI, C.R.; CANN,
C.C. - Vertebral bone density in children: effect of puberty. **Radiology**,
166:847-50, 1988.
- HAHN, T. J.; DOWNING, S.J.; PHANG, J.M. - Insulin effect on amino acid
transport in bone: dependence on protein synthesis. **Am. J. Physiol.**,
220:1717-23, 1971.
- HEANEY, R.P. - Effect of calcium on skeletal development, bone loss, and risk
of fractures. **Am. J. Med.**, **91(Suppl 5b)**:239-89, 1991.
- HOWARD, G.; NGUYEN, T.; MORRISON, N.; WATANABE, T.; SAMBROOK,
P.; EISMAN, J.; KELLY, P.J. - Genetics influence on bone density:
physiological correlates of vitamin D receptor gene alleles in
premenopausal women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **80**:2800-5, 1995.
- HUI, S.L.; SLEMENDA, C.W.; JOHNSTON JR. C.C. - Age and bone mass as
predictors of fracture in a prospective study. **J. Clin. Invest.**, **81**:1804-9,
1988.
- HUI, S.L.; SLEMENDA, C.W.; JOHNSTON JR.C.C. - Baseline measurement of
bone mass predicts fracture in white women. **Ann. Intern. Med.**, **111**:355-
61, 1989.

- JAFFE, R.B. - Alterações do desenvolvimento sexual. In: YEN, S.S.C. & JAFFE, R.B. - **Endocrinologia reprodutiva: fisiologia, fisiopatologia e tratamento clínico**. 2ed. São Paulo, Rocca, 1990. p.273-300.
- JOHNSTON JR, C.C. & LONGCOPE, C. - Premenopausal bone loss - a risk factor for osteoporosis. **New Engl. J. Med.**, **323**:1271-2, 1990.
- KREIPE, R. E.-Bones of today, bones of tomorrow. **Am. J. Dis. Child.**, **146**:22-5, 1992.
- LEWIN, S.; GOUVENIA, C.H.A., MARONE, M.M.S.; WEHBA, S.; MALVESTITI, L.F. - Densidade mineral óssea vertebral e femoral de 724 mulheres brancas brasileiras, influência da idade e do peso corporal. **Rev. Ass. Med. Brasil**, **43**:127-36; 1997.
- LIEL, Y.; EDWARDS, J.; SHARY, J.; SPICER, K.M.; GORDON, L.; BELL, N.H. - The effects of race and body habits on bone mineral density of the radius, hip, and spine in premenopausal women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **66**:1247-50, 1988.
- LINDSAY, R. - Estrogen therapy in the prevention and management of osteoporosis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **156**:1347-51, 1987.
- LINDSAY, R.- Estrogens, bone mass, and osteoporotic fracture. **Am. J. Med.**, **91(suppl 5b)**:115-35, 1991.
- MALES, J.L. & SEELY, J.R.- Turner's Syndrome: index case after 44 years (A tribute to Dr. Henry Turner) **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **46**:163-4, 1978.
- MANOLAGAS, S.C. & JILKA, R.L. - Bone marrow, citokines and bone remodeling. **New Engl. J. Med.**, **332**:335-41, 1995.

- MATKOVIC, V.; FONTANA, D.; TOMINA, C.C.; GOEL, P.; CHESNUT, C.H.III. - Factors that influence peak bone mass formation: a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. **Am. J. Clin. Nutr.**, **52**:878-88, 1990.
- MATKOVIC, V. & HEANEY, R.P. - Calcium balance during human growth: evidence for threshold behavior. **Am. J. Clin. Nutr.**, **55**:992-6, 1992.
- MATKOVIC, V.; JELIC, T.; WANDLAW, G.M.; ILICH, J.Z.; GOEL, P.K.; WRIGHT, J.K.; ANDON, M.B.; SMITH, K.T.; HEANEY, R.P. - Timing of peak bone mass in caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. **J. Clin. Invest.**, **93**:799-808, 1994.
- McDONOUGH, P.G. & BYRD, JR. - Primary ovarian failure. In: GIVENS, J. R. (ed.) - **Endocrine causes of menstrual disorders**. Chicago, Year Book Medical Publ, 1978.
- McDONOUGH, P.G. - Genetic determinants of premature ovarian failure. In: SCHATS, R. & SCHOEMAKER, J. (eds) - **Ovarian endocrinopathies**. London, The Parthenon Publishing, 1994. p.263-77.
- MELTON III, L.J.; EDDY D.M.; JOHNSTON JR., C.C. - Screening for osteoporosis. **Ann. Int. Med.**, **112**:516-28, 1990.
- MELTON III, L.J. - Pathogenesis of osteoporosis. In: LORRAIN, J.(ed) **Comprehensive management of menopause**. New York, Springer-Verlag, 1993. p71-8.
- MORA, S.; WEBER, G.; GUANERI, M.P.; NIZZOLI, G.; PASOLINI, D.; CHIUMELLO, G. - Effect of estrogen replacement therapy on bone mineral content in girls with Turner syndrome. **Obst. Gynecol.**, **79**:747-51, 1992.

- MOURA, M.D., AYRES, T.F.S.; REIS, R.M.; CARVALHO, M.A.C.P.;
FERRIANE, R.A.; SILVA SÁ, M.F. - Alterações na densitometria óssea em
pacientes com hipogonadismo hipergonadotrófico. In: XVII CONGRESSO
BRASILEIRO DE REPRODUÇÃO HUMANA, NATAL, 1996. Anais, Natal,
1996.
- MOURA, M.D.; REIS, R.M.; SALA, M.M.; FERRIANE, R.A.; SILVA SÁ, M.F.;
AYRES, T.F.S.- Alterações na densitometria óssea em pacientes com
hipogonadismo hipergonadotrófico. **Reprod. Climat.**, **12**:86-9, 1997.
- NAKASHIMA, I. & ROBISON, A.- Fertility in 45X female. **Pediatrics**, **47**:770-5,
1971.
- ODELL, W.D. & HEATH III, H.- Osteoporosis: pathophysiology, prevention,
diagnosis and treatment. **Dis. Month**, **39**:789-867, 1993.
- OLDENHAVE, A. & NETELENBOS, C. - Pathogenesis of climacteric complaints:
ready for the change? **Lancet**, **1**:649-53, 1994.
- OTT, S.M. - Attainment of peak bone mass. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**,
71:1082A -1082C, 1990.
- POCOCK, N.A.; EISMAN, J.A.; HOPPER, J.L.; YEATES, M.G.; SAMBROOK,
P.N.; EBERL, L. - Genetic determinants of bone mass in adults. A twin
study. **J. Clin. Invest.**, **80**:706-10, 1987.
- PREGER, L.; STEINBACH, H.L.; MOSKOWITZ, P.; SCULLY, A.L.;
GOLDBERG, M.B. - Roentgenographic abnormalities in phenotypic
females with gonadal dysgenesis. **AJR**, **104**:899-910, 1968.
- PRIOR, J. C. - Progesterone as a bone-trophic hormone. **Endocr. Rev.**, **11**:386-
98, 1990.

- PUCHE, R.C.; ROMARO, M.C.; LOCATO, M.E. - The effect of insulin on bone resorption. **Calcif. Tissue Res.**,12-8, 1973.
- RECKER, R.R.; DAVIES, K.M.; HINDERS, S.M.; HEANEY, R.P.; STEGMAN, M.R.; KIMMEL, D.B. - Bone gain in young adult women. **JAMA**, **268**:2403-8, 1992.
- REID, I.R.; EVANS.M.C.; COOPER, G.J.S.; AMES, R.W.; STAPLETON J. - Circulation insulin levels are related to bone density in normal postmenopausal women. **Am. Physicol. Soc.**, **E**:655-9, 1993.
- ROOT, A.W. & DIAMOND JR, F.B. - Disorders of calcium and phosphorus metabolism in adolescents. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, **22**:573-92, 1993.
- ROSS, J.L.; LONG, L.M.; FEUILLAN, P.; CASSORLA, F.; CUTLER, G.B. - Normal bone density of wrist and spine and increased wrist fractures in girls with Turner's syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **73**:355-9, 1991.
- SAENGER P. - Clinical review 48; the current status of diagnosis and therapeutic intervention in Turner's syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **77**:297-301, 1993.
- SAGGESE, G.; FEDERICO, G.; BERTELLONI, S.; BARONCELLI, J. - Mineral metabolism in Turner's syndrome: evidence for impaired renal vitamin D metabolism and normal osteoblast funcion. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **75**:998-1001, 1992.
- SHORE R.M.; CHESNEY R.W.; MAZESS R.B.; ROSE P.G.; BARGMAN, G.J. - Skeletal demineralization in Turner's syndrome. **Calcif. Tissue Int.**, **34**:519-22, 1982.

- SING, R.P. & CARR, D.H. - The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. **Ann. Rec.**, **155**:369-73, 1966.
- SLEMENDA, C.W. & JOHNSTON JR., C.C. - High intensity activities in young women: site specific bone mass effects among female figure skaters. **Bone Miner.**, **20**:125-32, 1993.
- SLEMENDA, C.W. & JOHNSTON JR., C.C. - Epidemiology of osteoporosis. In: Lobo, R. (ed) - **Treatment of the postmenopausal woman. Basic and clinical aspects**. Raven Press, New York, New York, 1994. p.161-8.
- SMITH, D.M.; NANCE, W.E.; KONG, K.W.; JOHNSTON JR., C.C. - Genetic factors in determining bone mass. **J. Clin. Invest.**, **52**:2800-8, 1973.
- SOUZA, M.H. & SCHNEIDER, S.A.V.- Testes estatísticos. Centro de pesquisa das Doenças Materno-infantis de Campinas (CEMICAMP), 1993.
- SPEROFF, L.; GLASS, R.H.; KASE, N. - Normal and abnormal sexual development. In: SPEROFF, L.; GLASS, R.H.; KASE, N. - **Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility**. Fifth Edition. Baltimore, WILLIAMS & WILKINS, 1994a. p.321-60.
- SPEROFF, L.; GLASS, R.H.; KASE, N. - Amenorrhea. In: SPEROFF, L.; GLASS, R.H.; KASE, N. - **Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility**. Fifth Edition. Baltimore, WILLIAMS & WILKINS, 1994b. p.401-56.
- STEPAN, J.J.; MUSILOVA, J.; PACOVSKY, V. - Bone demineralization, biochemical indices of bone remodeling and estrogen replacement therapy in adults with Turner's syndrome. **J. Bone Miner. Res.**, **4**:193-8, 1989.

STEVENSON, J.C.; LEES, B.; DEVENPORT, M. CUST, M.S.; GANGER, K.F. - Determinants of bone density in normal women: risk factors for future osteoporosis? **Br. Med .J.**, **298**:924-8, 1989.

THEINTZ, G.; BUCHS, B.; RIZZOLI, R.; SLOSMAN, D.; CLAVIEN, H.; SIZONENKO, P.C.; BONJOUR, T. - Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 year of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **75**:1060-5, 1992.

TOBIAS, J. H. & CHAMBERS, T.J.- Effect of sex hormones on bone resorption by rat osteoclasts. **Acta Endocrinol.**, **124**:121-7, 1991.

TROTTER, M.N.; BROMAN, G.E.; PETERSON, R.R. - Densities of bone of white and negro skeletons. **J. Bone Joint. Surg.**, **41A**:50-8, 1960.

VILLANUEVA, J. & FLETCHER, P.E. - Osteoporosis involucional y el cariotipo X0-45. **Rev. Med. Caja Seguro Soc.**, **16**:173-8; 1984.

WHITE, C. M.; HERGENROEDER, A. C.; KLISH, W. J.- Bone mineral density in 15 to 21 year-old eumenorrheic and amenorrheic subjects. **Am. J. Dis. Child.**, **146**: 31-5,1992.

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

YEN, S.S.C.- Chronic anovulation due to CNS hypothalamic pituitary dysfunction. In: YEN, S.S.C. & JAFFE, R.B. **Reproductive endocrinology. Physiology, pathophysiology and clinical management**. 3ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991. p.631-76.

9. Bibliografia de Normatizações

1. HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses. BIREME, São Paulo, 1991. 45p.
2. Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD - OF. CIR/ PRPG/06/95 - Normas ABNT. 1995. 8p.

AVALIAÇÃO DA DMO EM PACIENTES COM AMENORRÉIA PRIMÁRIA

Nº da ficha

1- Raça

1.1 - branca 1.2- negra 1.3- parda 1.4- Amarela

2- Antecedentes

2.1- Estatura cm

2.2- Peso , kg

2.3- IMC kg/m²

3- Exames Hormonais (1) normal (2) aumentado (3) diminuído

3.1-FSH

3.2-LH

3.3-T4

3.4-T4L

3.5-TSH

4-Cariótipo 4.1. não

4.2. sim

4.2.1. 46XX

4.2.2. 45XO

4.2.3. mosaico _____

5-Ecografia pélvica 5.1. não 5.2. sim codificar segundo:

(1) normal

(2) diminuído

(3) não visualizado

5. 2.1. útero 5.2.2. ovário D 5.2.3. ovário E

6- Densitometria

data da realização __/__/__ Peso_____

Altura_____

Local	Medida (g/cm ²)	Z-score
Coluna Vertebral (L2-L4)		
Colo do fêmur		

Triângulo de Ward		
Trocânter		

7- A senhora fuma? Se sim, quantos cigarros e há quanto tempo?

7.1. não

7.2. sim 7.2.1 n° cig/dia 7.2.2 anos

8- Exerce atividade física regular? Se sim, qual, com que freqüência e há quanto tempo ?

8.1. não

8.2. sim Qual? _____ 8.2.1. x/sem

8.2.2. anos

9- Quais destes alimentos a senhora costuma consumir rotineiramente?

9.1. leite 9.2. derivados de leite 9.3. peixe

9.4. vegetais ricos em cálcio (couve, agrião, brócoles, etc)

10- Usou medicação hormonal? Se sim, qual e por quanto tempo?

10.1. não

10.2. sim

Qual	Tempo em anos

tempo total em anos

11- Com que idade iniciou o primeiro tratamento: anos

12- Tratamento instituído:

13- Observações

ANEXO 2

Carta de Consentimento Pós-Informação Para o Grupo de Estudo

Termo de Consentimento Pós-Informação para o Grupo de Estudo Pesquisa - Avaliação da DMO em pacientes com amenorréia primária. Pesquisador Responsável - Cristina Laguna Benetti Pinto

Nome _____ Idade _____ RG _____
Endereço _____ HC _____
Nome do responsável legal (se paciente menor) _____
RG _____
Grau de parentesco _____

Eu, abaixo assinado, aceito participar voluntariamente de um estudo para medir a massa dos ossos. Estou ciente de que para participar deste estudo deverei fazer um exame chamado “Densitometria Óssea” que é o melhor método para esta medida.

Fui informada de que é um exame parecido com um Raio X, portanto sujeito a pequena irradiação, e que será realizado no Hospital das Clínicas da UNICAMP.

Serei beneficiada com esse exame porque na minha doença é freqüente haver diminuição na massa do osso, o que aumenta o risco de fraturar (quebrar) o osso, e a partir disto receberei orientação para este problema. Não terei prejuízo com a realização deste exame.

Sei que posso sair do estudo a qualquer momento e isso não vai prejudicar meu tratamento na UNICAMP. Sei ainda que meus dados pessoais serão mantidos em sigilo pelo pesquisador.

Se tiver dúvidas sobre o tratamento poderei procurar a Dra. Cristina Laguna B. Pinto no CAISM, telefone 239.7136.

Eu li/ouvi o conteúdo deste termo, e recebi esclarecimento sobre minhas dúvidas oralmente.

Campinas ____ / _____ de 1996

Assinatura da paciente

Assinatura do responsável legal

Assinatura do pesquisador responsável

ANEXO 3

Modelo do Resultado da Densitometria Óssea

