



ISSN 1517-6932

ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 8 - NÚMERO 1

JANEIRO - 2008

www.endocrino.com



A elegância e o anonimato do carnaval de Veneza



O carnaval é uma festa sem idade. Pesquisadores datam esta festa em 10.000 anos atrás associando-a as festas pagãs em agradecimento pela boa colheita e por fecundidade; outros descrevem como carnaval os rituais, de 6.000 anos atrás realizados no Antigo Egito em adoração à deusa Ísis. Os gregos e romanos deram-lhe o nome de Saturnália e introduziram a bebida e o sexo nestas festas de sábado denominadas bacanais (festa dos nobres romanos), festejando Baco o deus do vinho, Saturno e outras entidades pagãs. Com o cristianismo, esta festa tornou-se intolerável aos olhos da igreja. A partir de 590 d.C., o carnaval passou a ser uma comemoração adotada pela Igreja Católica, que celebrava cultos oficiais de comemoração banindo os “atos pecaminosos”. A festa teve seu nome modificado para carnaval e foi introduzida no calendário cristão.

O significado da palavra carnaval também é muito discutido. Segundo estudiosos do assunto significa carrus navalis (carro naval) um enorme carro que saía nas ruas de Roma em forma de navio com a população pobre da cidade cantando e dançando. Atualmente acredita-se que carnaval signifique carne levar, ou seja, “afastar a carne”, “adeus à carne” ou “carne nada vale”, uma espécie de último momento de alegria e festejos profanos antes do período de luto da quaresma.

Em 1091, a data da Quaresma foi definitivamente estabelecida pela Igreja Católica; estabelecendo os 4 dias da festa na sociedade ocidental, sofrendo, entretanto, certa oposição da Igreja, na Europa. Embora alguns papas tenham permitido o festejo, outros o combateram vivamente, como o Papa Inocêncio II.

Durante o Renascimento, o Carnaval adotou o baile de máscaras, e também as fantasias e carros alegóricos. Ao caráter de festa popular e desorganizada juntaram-se outros tipos de comemoração e progressivamente a festa foi tomando o formato atual, que se preserva especialmente em regiões da França com o *Mardi Gras*, e da Itália com o famoso carnaval de Veneza. O *Mardi Gras* (ou “terça-feira gorda”, em francês) é o dia que precede a quarta-feira de cinzas e entrada da quaresma; um período de 40 dias exigido pela igreja em 1545, durante o Concílio de Trento. Neste período, é advogado a abstinência de carne, a não ser o peixe, pois, naquele tempo, a igreja dominava o comércio de peixes associando com esta determinação o útil (dinheiro) ao agradável (poder).

Em 1723, o carnaval chegou ao Brasil trazido pelos portugueses das ilhas da Madeira, Açores e Cabo Verde. A festa ficou conhecida por aqui pelo nome português de Entrudo do latim *introitus* referindo-se às solenidades litúrgicas da quaresma.

O Carnaval moderno, feito de desfiles e fantasias, é produto da sociedade vitoriana do século XIX. As cidades de Paris e Veneza foram os grandes modelos exportadores da festa carnavalesca para o mundo. Cidades como Nice, Nova Orleans, Toronto e Rio de Janeiro se inspirariam no carnaval francês para implantar suas novas festas carnavalescas.

O carnaval de Veneza é um dos carnavais mais elegantes e bonitos do mundo contemporâneo. Ao contrário do nosso, é uma festa mascarada feita de anonimato. É assexuada porque por trás das máscaras e roupas pesadas da idade média sob uma temperatura de 10°C ou menos, não existe homem ou mulher apenas alguém se divertindo. A festa é feita pelas pessoas e para as pessoas. É o apogeu da iniciativa e da liberdade individual, de se mascarar em função da sua fantasia ou desejo de encarnar e de ser por alguns momentos um folião com sua máscara de sonhos. Por toda a cidade, multiplicam-se as lojas e os artesãos de máscaras para todos os bolsos; das mais simples, fabricadas em “cartapesta” (mistura de gesso e pasta de papel), às mais trabalhadas, com banhos de metal e decoradas com prata e ouro, porém muito caras. Uma das máscaras mais procuradas, é a tradicional “bauta” (máscara branca em forma de bico), completada por um chapéu de três pontas, um “tabarro” (casaco largo) e uma capa preta de seda cobrindo os ombros e o pescoço, que recria o nobre veneziano nas suas deslocações incógnitas aos cassinos, reuniões secretas e moradas de amores ilícitos.

Portanto o carnaval não nasceu brasileiro, apenas com o passar do tempo tornou-se brasileiro ao se associar à beleza de nossas mulheres e a maravilha desta terra imensa, chamada BRASIL. À festa popular brasileira também se somou o culto ao corpo feminino, a folia sexual desregrada, o consumo excessivo de álcool e a ociosidade. Para um país como o nosso onde grande parte da população carece de educação e saúde, vivendo no limiar da pobreza, o Carnaval vem como um momento de glória, de liberdade, de recompensa, de “circo”. É a festa do povo. Após o carnaval o ano começa no Brasil. Alguns acordam para as dificuldades e para a demagogia de nossos governantes. Pena que é temporário; até que outro carnaval se inicie...

Endocrinol. diabetes clín. exp. - VOL.VIII - NUM.1

A revista de Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental é uma revista de caráter acadêmico da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná e do Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Visa incentivo para publicações na área de Endocrinologia e Diabetes, Cirurgia de Cabeça e Pescoço e tópicos em Clínica Médica de interesse para Endocrinologia e principalmente para a Diabetologia. Publicada trimestralmente, possui uma tiragem de 600 exemplares distribuídos gratuitamente. Trimestralmente cerca de 8-10 artigos são enviados para a publicação sendo aceitos pelos revisores, de 6-7 artigos por edição. É publicada *on line* no site www.endocrino.com com livre acesso. A revista é publicada há 8 anos e atualmente cumpre mudanças exigidas pelo Critérios de Seleção de Periódicos para a base de dados LILACS.

Editores Chefes

Miraluci Paulino Ribeiro Gama (FEPAR)
Telma L. Skare (FEPAR)
Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)

Editores

André Piccolomini (MCGILL-CANADÁ)
Ângela N. Sabbag (HUEC-PR)
Edgard Niclewicz (CDC-PR)
Gleyne LK Biagini (HUEC-PR)
João Carlos Repka (HAC-PR)
Leão Zagury (PUC-IEDE-RJ)
Luiz Cláudio Bruel de Oliveira (FEPAR-PR)
Maria Augusta Zella (FEPAR-PR)
Maressa Krause (UNIVERSITY OF PITTSBURGH-USA)
Mauro Scharf Pinto (CDC-PR)
Ricardo Ramina (INC-PR)
Stenio Camacho(FEPAR-PR)

Editores convidados

Ana Lúcia Fedalto (UTP)
Anelise R Budel (FEPAR)
Carlos Caron (FEPAR)
Carlos G.W.C. Marmanillo (HAC)
Carlos Mattozo (PUC-PR)
Cesar Alfredo P. Kubiak (HNSG-UNICEMP)
Claudio Albino (UEM)
Denis José Nascimento (UFPR)
Edgard Niclewicz(CDC-Pr)
Dilermando Hopfer Brito (SEMPR)
Edith Falcon de Legal (IPS - Asunción - PY)
Hans Graf (UFPR)
Henrique de Lacerda Suplicy (UFPR)
João Carlos Simões (FEPAR)
João Eduardo L. Nicoluzzi (HAC)
Luis A B. Borba (HUEC)
Luis Carlos Woelner (HNSG, UFPR)

Marcelo Leitão (UNICENP)
Marcos Pereira (FEPAR)
Maria de Lourdes Pessole Biondo-Simões (PUCPR, UFPR)
Maressa Priscila Krause (UFPR)
Nancy Takatsuka Chang, MSN, FNP CDE.
Diabetes Care Manager- (Los Angeles Children Hospital)
Perceu Seixas de Carvalho (UFES)
Paulo Mathias (UEM)
Paulo Rossi (FEPAR)
Priscila B. Dabaghi (UTP)
Regina M. Vilela (UTP)
Rosana Radominski (UFPR)
Salmo Raskin (PUC-PR-FEPAR)
Sérgio Gregório da Silva (UFPR)
Sérgio Vencio - HAJ- (GOIÂNIA)
Tatiana Hallage (UFPR-PR)
Tatiana Zacharow (HUEC)
Wilson Eik (UEM)

Editor Revisor

Ricardo Ribeiro Gama

Revisores

André Piccolomini (MCGILL-CANADÁ)
Ângela N. Sabbag (HUEC-PR)
Denis José Nascimento (UFPR-PR)
Edgard Niclewicz (CDC-PR)
Gleyne LK Biagini (HUEC-PR)
Luiz Cláudio Bruel de Oliveira (FEPAR-PR)
Maressa Krause (UNIVERSITY OF PITTSBURGH-USA)
Mauro Scharf Pinto (CDC-PR)
Ricardo Ramina (INC-PR)
Stenio Camacho(FEPAR-PR)
Marcos Pereira (FEPAR-PR)

Colaboradores: Residentes de Endocrinologia e Diabetes - Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

Barbara, Vicente Souza, Jeanne D Gama, Patrícia Teixeira de Freitas, Rafaela Perraro

Consultoria técnica: Maria Isabel S. Kinasz, Maria da Conceição Kury da Silva (Bibliotecárias FEPAR)

Impressão:

Total Editora Ltda
Tel.: (41) 3079-0007 - Fax: (41)3078-9010
Rua Padre Anchieta, 2454 - Cj 1201 - Bigorriho - Curitiba - PR - CEP: 80.730-000
e-mail: edipar@edipar.com.br

Revisão final:  Unidade de Diabetes Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

Diagramação: Miraluci R. Gama, Sergio Augusto de Lima, Juarez Borato

Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:

R. Augusto Stelfeld, 1908, 6º andar - Curitiba-PR. - Tel: (41) 3223-3277.
site: www.endocrino.com
e-mail: endocrinohuec@yahoo.com.br

Sumário

Editorial.....	771
Artigo de revisão	
Atualização no diagnóstico e tratamento da osteoporose na pós-menopausa. <i>Biagini et al. Osteoporosis is a disease characterized by bone tissue microarchitecture deterioration with consequent increasing in fragility and susceptibility to fractures.....</i>	774
Contribuição original	
Osteoporose em homens submetidos à terapia de deprivação androgênica por câncer de próstata. <i>Nakatani e Silva . Men submitted to androgen ablation therapy for prostate cancer are affected by many adverse effects, amongst them, osteoporosis.....</i>	780
Artigos originais	
Hipotireoidismo em pacientes com síndrome de <i>Sjögren</i> secundária a artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico. Estudo sobre prevalência e influência de anticorpos antifosfolípidos. <i>Skare et al. Although the high frequency of hypothyroidism in secondary Sjögren syndrome there is no correlation between the presence of hypothyroidism and anticardiolipin antibodies.....</i>	784
Prevalência de obesidade em mulheres idosas	
<i>Krause et al. Our findings showed a higher prevalence of abdominal obesity in the districts of lower socioeconomic level.....</i>	789
Valor prognóstico dos critérios de obesidade em pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea tratados em centro de referência.	
<i>Tarastchuk et al. No evidence supports visceral obesity cutoff points recommended by literature to Brazilian population.....</i>	794
Apresentação de caso e revisão da literatura	
Ginecomastia causada por hipertireoidismo <i>Soares et al. In the investigation, after gynecomastia have been confirmed, it was also found that gynecomastia was caused by a hyperthyroidism.....</i>	802

Capa

Veneza

Ponte Rialto'dur - Veneza

Fonte: Cem Yurtsev

cyurtsev@yahoo.com.br

Máscaras do carnaval em Veneza

Fotos: banco de imagem Total Editora

ARTIGO DE REVISÃO

ATUALIZAÇÃO NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE NA PÓS-MENOPAUSA

UP TO DATE IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS DIAGNOSIS AND TREATMENT

NAJLA FAYEZ OMAR¹
NICOLE VAN GYSEL FRANCK¹
GLENE LOPES KUJEW BIAGINI²

Descritores: Osteoporose; Pós-menopausa, Vitamina D; Reabsorção óssea
Keywords: Osteoporosis; Postmenopause; Vitamin D; Bone Resorption

Resumo

A osteoporose é uma doença que cursa com o aumento da porosidade e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com conseqüente aumento da fragilidade e susceptibilidade à fratura. A perda de massa óssea é uma conseqüência inevitável do processo de envelhecimento. Os fatores de risco para osteoporose, além da idade, incluem o sexo feminino, abuso de café, tabagismo, baixa ingestão de cálcio, uso de corticosteróides e a pós-menopausa. A carência estrogênica está intimamente relacionada à ocorrência da osteoporose, assim, a sua reposição precoce na pós-menopausa previne fraturas tanto de vértebras como de quadril. Além dos fatores de risco já conhecidos, alguns estudos têm mostrado que o diabetes mellitus, uso de tiazolidinedionas nas mulheres e o uso de inibidores de bomba de prótons possam ter um papel na ocorrência de fraturas. A osteoporose secundária também tem sido um achado comum. Aproximadamente 1 em cada 2 mulheres na pós-menopausa é candidata a ter uma causa oculta. A hipovitaminose D tem sido a mais diagnosticada. Tratamentos atualmente aprovados incluem as medicações antireabsorptivas ósseas, os anabólicos ósseos e medicamentos com duplo mecanismo de ação, tanto antireabsorptivo como formador ósseo, a exemplo do ranelato de estrôncio. Pela primeira vez um estudo recente, usando um bisfosfonado parenteral, mostrou não somente diminuição do risco de fratura, mas também, do risco de mortalidade. Apesar de toda a medicação eficaz e eficiente há um pequeno percentual de não respondedoras aos bisfosfonados, assim como com qualquer outra medicação. É, portanto, importante que o reconhecimento precoce, assim como o adequado tratamento das causas secundárias, também comuns neste grupo de mulheres em pós-menopausa, seja o nosso objetivo. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 774-779.**

Abstract

Osteoporosis is a disease characterized by bone tissue microarchitecture deterioration with consequent increasing in fragility and susceptibility to fractures. Loss of bone mass is an inevitable consequence of the aging process. The risk factors for osteoporosis, beyond aging, include female gender, coffee abuse, smoking, low calcium ingestion, corticosteroid treatment and menopause. The lack of estrogen has an intimate relation with the occurrence of osteoporosis and its precocious replacement prevents vertebral and hip fractures. Beyond the already known risk factors some studies have also pointed out interesting and unexpected new ones like diabetes, the use of thiazolidinediones in women and proton pump inhibitors. Secondary osteoporosis is also usually found. Nearly one in

two, of the post menopausal women, is a candidate to have an occult cause. Hypovitaminosis D is still the most common. Nowadays osteoporosis treatment is based in the use of anti-reabsorptive drugs, anabolic agents and also in drugs with both mechanisms, like strontium ranelate. For the very first time a recent study using an injectable bisphosphonate showed, not only fracture risk reduction, but also, mortality risk reduction. Despite the efficient medication we still see a small percentage of biologic failures with bisphosphonates, and presumably with everything, as with all medicines. Therefore, early recognition and adequate treatment of the secondary causes, commonly seen in the post menopausal period should also be our goal. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 774-779.**

INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença que cursa com aumento da porosidade e deterioração microarquitetural do tecido ósseo, com conseqüente aumento da fragilidade e susceptibilidade à fratura(1,2). Seu diagnóstico de certeza se faz após uma fratura de fragilidade ou através da análise histomorfológica óssea(3).

Uma maneira, não invasiva, de medir a massa óssea é a avaliação da densidade mineral óssea que possui uma forte correlação com a ocorrência de fraturas. A osteoporose acomete mais mulheres, comumente, na pós-menopausa(4,5). Nos Estados Unidos e na Europa calcula-se que aproximadamente 30% das mulheres na pós-menopausa tenham valores de densidade mineral óssea compatíveis com o diagnóstico de osteoporose(1). No Brasil, embora dados referentes à população sejam escassos, estima-se que 10 milhões de pessoas tenham osteoporose, sendo que 2,4 milhões, anualmente, sofram uma fratura(4).

A osteoporose tem alta morbi-mortalidade, além de ser de alto custo para a saúde pública. São esperadas cerca de 200 mil mortes decorrentes diretamente da morbidade relacionada a estas fraturas. Nos Estados Unidos, acredita-se que o gasto por paciente, que sofra uma fratura de quadril, é de, aproximadamente, vinte e seis mil dólares ao ano(2,4).

OSTEOPOROSE NA PÓS-MENOPAUSA

A perda de massa óssea é uma conseqüência inevitável do processo de envelhecimento. Entretanto, no indivíduo com osteoporose, além da importante perda óssea existe a diminuição da qualidade do osso, predispondo às fraturas. Estas ocorrem principalmente no quadril, vértebras, antebraço e punho(5). Atualmente, sabe-se que a perda óssea acelerada, observada na pós-menopausa, ocorre por um incremento da remodelação óssea, com um descompasso entre a reabsorção e a formação óssea privilegiando a primeira(6). Os osteoblastos,

¹Disciplina de Clínica Médica do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná

²Unidade de Metabolismo Ósseo do Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: endocrino1999@hotmail.com

apesar de ativos, não são capazes de reconstruir completamente as cavidades ósseas reabsorvidas pelos osteoclastos, e a partir daí, inicia-se uma perda excessiva de massa óssea com baixa qualidade de mineralização do osteóide, formado mais lentamente(7,8).

As fraturas de quadril e coluna vertebral decorrente da doença são as grandes colaboradoras para a alta morbimortalidade da doença(5,9). Isso ocorre porque as fraturas proporcionam piora da qualidade de vida do paciente, imobilizando-o, tornando-o dependente, diminuindo a qualidade e quantidade de ingestão alimentar e hidratação, convivendo com a dor e a necessidade de medicamentos sedativos, facilitando que quadros infecciosos e de hipercoagulabilidade sejam mais prevalentes(9,10).

Os riscos para desenvolvimento da patologia são, além do envelhecimento, o tabagismo, abuso de álcool, baixo índice de massa corpórea, baixa ingestão de cálcio, imobilização prolongada, deficiência visual e quedas freqüentes(1,5). Os fatores esqueléticos compreendem: sexo feminino, menopausa precoce, amenorréia primária ou secundária, hipogonadismo primário ou secundário. No homem; raça asiática ou caucasiana, fratura prévia por fragilidade, história familiar de fratura de quadril, alto *turnover* ósseo, desordens neuromusculares, uso prolongado de glicocorticóides e a artrite reumatóide(1,7).

Mulheres são mais suscetíveis à osteoporose, pois além de apresentarem perda óssea importante durante a menopausa, possuem menor densidade mineral óssea e ossos com menor área de secção transversa, que cedem mais facilmente às pressões tanto vertical como no curvamento e torções sobre o eixo. Um fator de risco interessante e paradoxal é a maior expectativa de vida feminina, pois esta contribui para que o sexo feminino esteja mais tempo sob risco(4).

A carência estrogênica está intimamente relacionada à ocorrência da osteoporose, assim como a reposição precoce na pós-menopausa previne fraturas em até 50%(2,4,5,11).

NOVOS FATORES DE RISCO

O diabetes mellitus, muito prevalente na pós-menopausa, era considerado como possível fator protetor das fraturas por cursar com obesidade. Entretanto, alguns estudos têm mostrado que não só o diabetes, mas também algumas medicações usadas para o controle da resistência insulínica, podem se tornar fatores de risco para fraturas(12,13). Um estudo canadense de coorte retrospectivo comparou 197.412 diabéticos (homens e mulheres) com mais de 400 mil indivíduos saudáveis. Concluiu-se que os diabéticos têm um risco aproximadamente 20% maior de fraturas, apesar de vários estudos mostrarem que o índice de massa óssea nos portadores de diabetes mellitus tipo 2 é mais alto do que a população em geral. Este dado coloca a massa óssea como somente um dos muitos fatores responsáveis pela força e resistência ósseas, não podendo, isoladamente quando elevada, garantir saúde óssea. Uma das razões, explicadas no estudo, para justificar maior número de fraturas nos diabéticos é a maior susceptibilidade a quedas. Estas ocorrem pelo próprio diabetes, causada pelas crises de hipoglicemia, alterações visuais e neuropatia, e também por este grupo fazer uso, comparativamente maior, de medicamentos sedativos, tranquilizantes, anticonvulsivantes, drogas anti-*parkinsonianas* e beta-bloqueadoras do que a população em geral(12,14).

Em 2006, *Crossno* e colaboradores confirmam o fato de que o uso da rosiglitazona, uma tiazolidinediona, que aumenta a sensibilização à insulina promovendo o aumento e a diferenciação de adipócitos, o faz também, não só periféricamente como na medula óssea, substituindo as células precursoras de osteoblastos e diminuindo a formação óssea(15).

O estudo ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) criado para comparar a eficácia da rosiglitazona, metformina e glibenclâmida em manter um controle glicêmico melhor

e por maior tempo, teve como achado adverso a ocorrência do dobro de fraturas no grupo das mulheres que usaram a rosiglitazona(16). Estudos em animais confirmaram os resultados obtidos pelo ADOPT. A administração de rosiglitazona, por 28 dias, em ratos jovens, adultos e idosos mostrou perda de massa óssea associada a um aumento dos adipócitos na medula óssea(17). *Grey e cols.* mostraram em seu estudo a atuação da rosiglitazona *in vivo* na gênese de fraturas. Estes autores concluíram que o uso a curto-prazo da rosiglitazona inibe a formação óssea e acelera a perda óssea em mulheres saudáveis na pós-menopausa. O padrão de alteração óssea, proporcionado por esse medicamento, é semelhante ao da terapia com glicocorticóides(18). Especula-se, ainda, a causa da maior prevalência de fraturas nas mulheres diabéticas que usaram a rosiglitazona.

Os inibidores de bomba de prótons, usados não só pela prescrição médica, mas também comprados livremente para alívio de sintomas dispépticos, também são de uso comum na faixa da pós-menopausa. No Reino Unido, um estudo comparou pacientes com idade superior a 50 anos em uso de inibidores da bomba de prótons a um grupo controle com exames que determinavam a massa óssea. Os pacientes em uso de altas doses de inibidores da bomba de prótons, a longo termo, tiveram um aumento significativo do risco de fratura de quadril. A associação entre o uso da medicação e a ocorrência desse tipo de fratura teve relação com a duração da terapia(19).

Muito se tem especulado sobre esse mecanismo. Sabe-se que o ácido carbônico produz a quebra do colágeno na região submetida à atividade osteoclástica. A borda em escova do osteoclasto possui uma bomba de prótons responsável pela regulação da presença de íons H⁺ da zona de reabsorção regulando a atividade da anidrase carbônica e a presença de água e gás carbônico no osso ($H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$). Um osso envelhecido e, portanto mais sujeito a fraturas, é sabidamente mais desidratado. Parece que a soma de fragilidade, pela desidratação óssea, além da diminuição da absorção do cálcio pela alcalinidade do estômago e conseqüente osteomalácia, estejam ligadas a estes achados de maior prevalência de fraturas(19).

DIAGNÓSTICO DA OSTEOPOROSE

A fratura por fragilidade e a biópsia óssea visando a avaliação histomorfométrica são os únicos meios propedêuticos de certeza para o diagnóstico da osteoporose(20,3). O diagnóstico presuntivo de fragilidade óssea refere-se à diminuição da massa mineral do osso, avaliada pela absorciometria por raio-X de dupla energia (DXA) o qual apresenta uma robusta correlação com a ocorrência de fraturas. Esse exame usa o T-score, um valor exclusivo para a avaliação óssea. Sempre que comparamos populações, procuramos a "normalidade" na mesma faixa etária, sendo este o índice "Z" ou Z-score. No caso da avaliação óssea procuramos tratar o indivíduo fazendo com que ele se assemelhe ao mesmo risco de fratura de um indivíduo jovem. O índice "T" foi então criado comparando valores minerais ósseos de mulheres com 30 anos de idade, no auge de sua força óssea, onde não se espera a ocorrência de fratura por fragilidade. Este valor de corte identifica aproximadamente 30% das mulheres em pós-menopausa como tendo osteoporose quando se usam medidas da coluna, quadril e antebraço(21).

A Organização Mundial de Saúde determinou que pessoas com T-score inferior a -2,5 DP (desvios padrões) na DXA recebam o diagnóstico de osteoporose e iniciem o tratamento, com a ressalva que o exame não tem o poder de diferenciar osteoporose de osteomalácia. Os índices entre -1,0 e -2,5 DP compreendem os pacientes com osteopenia. A maioria das mulheres em pós-menopausa encontram-se nesta faixa, onde também é esperada uma incidência maior de fraturas, quando estas mulheres são portadoras de um ou mais fatores

de risco. É considerado normal todo indivíduo classificado com um T-score maior ou igual a -1,0 DP, porém tendências atuais, baseadas em cálculos de risco para um período futuro de dez anos, podem incluir estas mulheres, quando em idade avançada, como fazendo parte de um grupo com benefícios ao iniciar terapia antireabsortiva(22). A DXA está indicada para todas as pacientes na pós-menopausa. No entanto, o exame por si só pode não ser capaz de identificar indivíduos de alto risco(9). Seu uso para rastreamento populacional, inclusive em mulheres após a menopausa, é controverso, em virtude de seu baixo poder para discriminar o risco de fratura, além de seu custo elevado quando usado indiscriminadamente(7). A avaliação dos marcadores de reabsorção ósseas, assim como os de formação, são úteis na escolha do melhor tratamento e, algumas vezes, na monitorização, em curto prazo, do sucesso deste(5). Parece que fatores maiores de risco como, idade avançada, uso de corticoesteróides e história materna de fratura, associados a uma baixa densidade mineral óssea em mulheres com sedentarismo indicam o melhor custo benefício para o tratamento medicamentoso.

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

O êxito do tratamento da osteoporose na pós-menopausa depende de vários fatores. Um dos aspectos de maior importância se refere à precocidade das medidas terapêuticas, ou seja, a prevenção da osteoporose, ou antes que surjam graves alterações na arquitetura óssea.

A prevenção da osteoporose envolve medidas como atividade física regular, de no mínimo 30 minutos diários na maioria dos dias da semana, nutrição adequada, prevenção de quedas, e exposição ao sol. É importante ressaltar que a nutrição deve ser rica em cálcio e vitamina D desde a infância, pobre em sal e gorduras saturadas e com um mínimo de bebidas gaseificadas ou refrigerantes com base em cola (5,6,24).

O tratamento da osteoporose só deve ser iniciado após a avaliação da suficiência da 25-hidroxi-vitamina D (>30ng/ml) e sua posterior correção. A vitamina D, tanto a 25 como a 1,25-diidroxicolecalciferol, em doses fisiológicas, tem um papel anti-reabsortivo no metabolismo ósseo facilitando a absorção intestinal de cálcio e sua incorporação no osso(4,5). A insuficiência da vitamina D resulta em redução da absorção intestinal de cálcio, fraqueza muscular, suscetibilidade a quedas e hiperparatireoidismo secundário com maior reabsorção de cálcio do osso. Estima-se que 44% das mulheres na pós-menopausa com osteoporose densitométrica sejam, na verdade, portadoras de causas secundárias como hipovitaminose D, hipercalcúria e doença celíaca(5). A hipocalcemia crônica prejudica outros sistemas que dependem do cálcio ionizado, a saber, função muscular, ação de enzimas, ritmo cardíaco, coagulação sanguínea, secreção de insulina e, principalmente, estímulo para hiperparatireoidismo secundário, com aceleração da remodelação óssea(25,26).

Uma meta-análise de estudos randomizados feita por Shea e colaboradores, totalizando 1806 pacientes na pós-menopausa, mostrou que a ingestão de cálcio foi mais efetiva no ganho de massa óssea que o placebo, após 2 anos de tratamento(25). A ingestão de 1200 mg de cálcio elementar diários, para a mulher na pós-menopausa, é recomendada, assim como a suplementação de 800 a 1000 UI de Vitamina D(20). Os estudos nos quais as reposições de cálcio e vitamina D não conseguiram mostrar eficácia de antifraturas foram relacionados não só à pobre aderência a estas medicações, devido a sintomas de flatulência, obstipação intestinal, assim como o uso de sub-doses da vitamina (400 UI/d), como suplementação(26).

As mudanças no estilo de vida, tais como prática de exercícios físicos regular, parar de fumar, evitar as ingestões excessivas de álcool, refrigerantes e sal são tidas como fatores relacionados ao sucesso na diminuição do risco de

fraturas(5,27). A prevenção de quedas deve começar com o fortalecimento da musculatura da coxa e quadris. A dança, Yoga e o Tai-Chi-Chuan melhoram o equilíbrio e podem ser úteis. O uso de protetores de quadril regularmente pode prevenir fraturas nos pacientes que têm alto risco de queda(27).

As medicações antireabsortivas ósseas podem ser iniciadas após estabelecer a suficiência da vitamina D com manutenção de dose semanal associada a uma alimentação rica em cálcio ou adicionar suplemento de cálcio -1000-1500mg/dia-(8,21). Os medicamentos aprovados para prevenção da osteoporose são da classe de inibidores da reabsorção óssea: estrogênio, raloxifeno, alendronato e risendronato. Citamos ainda o ibandronato e o recentemente aprovado em uso anual endovenoso, o zolendronato(21).

A teriparatida (PTH 1,34) é classificada como tendo efeito anabólico ósseo e o ranelato de estrôncio como possuidor dos dois mecanismos de ação.

O uso da terapia de reposição hormonal (TRH) com estrógenos reduz em 50 % o risco de fraturas em um período de 10 anos(29), pois além do aspecto preventivo, está relacionado com o aumento da massa óssea, mesmo em mulheres com osteoporose estabelecida (4,5,29,30). O hormônio age na secreção de calcitonina, incrementa o número de osteoblastos e de seus receptores ósseos(4). Age por inibição da síntese de prostaglandinas, principalmente as da série E, do fator de necrose tumoral (TNF) e das interleucinas(31). Favorece ainda a formação de massa óssea, pois estimula o fator de crescimento transformador beta (TGF beta), que inibe osteoclastos e estimula os osteoblastos(6,31).

As ações dos estrógenos sobre o metabolismo ósseo ainda podem ser indiretas. Esses hormônios diminuem a sensibilidade dos ossos ao paratormônio (PTH), incrementam a reabsorção tubular de cálcio, aumentam o número de receptores nos osteoblastos assim como os níveis de vitamina D em sua forma ativa(32). Quanto ao esqueleto, não há preferência pela via de administração desse hormônio, se oral, transdérmica ou percutânea, pois todas são igualmente efetivas(5,11).

Os estrógenos podem ser classificados como sintéticos e naturais. Os sintéticos são utilizados estritamente para anticoncepcionais orais, com oxidação do 17 beta-estradiol pela desidrogenase, tornando-o mais ativo nos órgãos alvo. Este efeito acarreta aumento da produção de proteínas como SHBG (*Sex Hormone-Binding Globulin*), substrato de renina, independente da via de administração. Apesar de tanto os estrógenos sintéticos como os naturais conjugados serem úteis na preservação da massa óssea, dá-se preferência aos estrógenos naturais orais assim como o estradiol transdérmico ou percutâneo, seguidos pelo valerianato de estradiol e o estradiol micronizado. Todos resultam em altas taxas de estrona e seus conjugados após serem metabolizados. O estriol não é utilizado, pois não previne a perda de massa óssea(11).

A dose de administração estrogênica mínima para prevenir a perda óssea depende do tipo de estrógeno utilizado. Preconizam-se, pela via oral, 0,625mg de estrogênios conjugados (sulfato de estrona), 2mg de estradiol micronizado ou 2mg de valerianato de estradiol, diariamente. Se for usada a via transdérmica, é preconizada a dose de 50mcg por dia, aplicados na pele do abdômen ou nádegas e removidos duas vezes por semana. Pela via percutânea são aplicados 1,5 a 3 mg na pele do antebraço ou abdômen diariamente(11). Entretanto, estudos sugerem que doses diárias de 0,2 e 0,6 mg de estrógenos conjugados com progesterona, ingestão adequada de cálcio e atividade física, seriam efetivas para manutenção da massa e aumento da força óssea(32,33).

A associação dos progestágenos, nas pacientes com útero, sob reposição estrogênica, não parece atenuar a ação sobre os ossos conseguidos com a reposição estrogênica isolada. Porém, alguns progestágenos, particularmente os 19 nor-derivados, parecem aumentar os efeitos dos estrogênios(5).

Quando utilizado isoladamente a noretindrona se mostrou efetiva em controlar a perda óssea em um estudo de dois anos(30).

Outro agente antireabsorptivo ósseo que pode ser usado nas pacientes em que a TRH está contra-indicada é a calcitonina humana injetável que tem mostrado a mesma efetividade que a reposição hormonal na conservação da massa óssea em mulheres na pós-menopausa(5). Esta altera a mobilidade citoplasmática dos osteoclastos inibindo a reabsorção óssea (4). Uma de suas vantagens é a diminuição da dor óssea, porém alguns estudos não conseguiram demonstrar eficácia na prevenção de fraturas de quadril(5).

O raloxifeno é indicado na prevenção e no tratamento da osteoporose quando a perda é maior de osso trabecular(34). Reduz a reabsorção óssea, previne a perda óssea na coluna e fêmur, aumenta a densidade óssea e reduz em 50% o risco de fratura na coluna. A dose recomendada de 60 mg/dia está indicada para mulheres que têm intolerância aos estrógenos naturais, principalmente as que sofrem de mastalgia ao utilizar TRH e que não toleram a volta dos sangramentos vaginais. A paciente ideal para seu uso seria aquela na pós-menopausa tardia com intolerância aos demais inibidores da reabsorção, ou quando usada em conjunto com agentes formadores ósseos, como por exemplo, a teriparatida em caso de osteoporose grave(35).

Os bisfosfonados são análogos sintéticos do pirofosfato, potentes inibidores da reabsorção óssea mediada por osteoclastos que agem inibindo a desmineralização enzimática(36). O alendronato tem eficácia na redução de fraturas tanto vertebrais como não vertebrais, diminuindo o número e a atividade dos osteoclastos, inibindo a reabsorção óssea e, como recentemente relatado, inibindo a adipogênese da medula óssea com provável efeito positivo na osteoblastogênese(36). O risedronato, um bisfosfonado heterocíclico, reduz o risco de novas fraturas vertebrais em 49% em relação ao grupo controle após três anos de tratamento, com redução de 61% no primeiro ano. Este tem uma maior potência na inibição da farnesil difosfato sintase, o que aumenta a apoptose dos osteoclastos e inibição da reabsorção óssea(37). É aprovado para uso diário na dose de 5 mg ou semanal na dose de 35 mg. Tanto o alendronato quanto o risedronato são contra-indicados em pacientes com doença gastrointestinal ativa ou com alterações estruturais do esôfago. Outra opção disponível para o tratamento da osteoporose, igualmente eficaz na redução de fraturas vertebrais é o ibandronato(38), cujo maior atrativo reside na possibilidade de promover maior aderência, pois sua dose é mensal. Uma meta-análise recente feita com estudos usando diferentes dosagens do ibandronato e não apenas comparada a placebo, mostra que esta medicação, na dose mensal, está também indicada na prevenção de fraturas não vertebrais(39).

Um bisfosfonado mais potente, lançado inicialmente para o tratamento da hipercalemia maligna e tratamento de metástases ósseas, é a grande promessa para o tratamento da osteoporose grave. O ácido zolendrônico ou zolendronato já está aprovado em nosso meio para o tratamento da doença de *Paget*, inclusive com o fornecimento previsto pela Secretaria de Saúde. Recentemente foi aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) também para o tratamento de osteoporose, visto que os resultados de seus estudos revelaram, não só eficácia na prevenção de fraturas vertebrais e não vertebrais já no primeiro ano de uso, como também a diminuição de mortalidade em 30%. A publicação deste fato é inédita no uso de qualquer medicação para o tratamento de osteoporose(40).

Na dose de 5 mg endovenoso (EV) ao ano, infundido em tempo maior que 15 minutos, é indicado não só para o tratamento da osteoporose como também sua infusão pode ser feita imediatamente ao diagnóstico de fratura de colo de fêmur, na chegada ao pronto atendimento. A ocorrência de necrose de mandíbula, relatada em indivíduos tratados com

bisfosfonados principalmente injetáveis, como o zolendronato, em portadores de malignidades e com má higiene oral foi idêntica ao do grupo placebo. Pacientes com história de arritmias cardíacas, em uso de ácido zolendrônico, podem experimentar a ocorrência de novos episódios ou agravamento do quadro, em torno do terceiro mês pós-infusão, principalmente indivíduos com passado de taquiarritmias(40).

A ocorrência de 28% menos mortes no grupo pós fratura de quadril que usou o ácido zolendrônico começou a mudar nossa visão da necessidade de somente observar o resultado na redução de fraturas. Assim como o risedronato foi um marco no desenho de estudos que mostrassem a redução de fraturas de quadril o ácido zolendrônico inicia o conceito de redução de mortalidade no tratamento da osteoporose estabelecida(41).

Dúvidas em relação ao uso prolongado dos bisfosfonados

Muitas perguntas sobre o uso dos bisfosfonados permanecem sem resposta e, por ser a classe de drogas mais utilizada no tratamento da osteoporose, questões sempre são trazidas a discussão. Uma delas é sobre a segurança em longo prazo no que se refere à supressão excessiva da formação óssea. As biópsias ósseas feitas em pacientes em uso de bisfosfonados, por 10 anos, mostraram índices de formação muito discretos, porém sem aumento dos chamados *micro-cracks* profundos, microfraturas que indicam osso frágil e envelhecido necessitando remodelação(42). Os relatos de fraturas em pacientes com baixo índice de remodelação óssea, usando bisfosfonados em altas doses ou por longo tempo devem nos alertar para um potencial efeito prejudicial destas drogas em alguns tipos de pacientes (42,43,44). Parece que o ranelato de estrôncio poderia ser uma opção nestes indivíduos, como colocaremos a seguir.

Tratamento anabólico

O tratamento considerado anabólico atualmente dispõe de dois medicamentos aprovados. A teriparatida – fração amino-terminal do hormônio da paratireóide (PTH 1,34) é um medicamento que propõe a reverter a perda da conectividade das trabéculas e não somente o seu espessamento(4). Estimula diretamente a formação óssea, ativando osteoblastos da superfície óssea prolongando a sua vida média e inibindo a morte dos mesmos (4,6,19).

O uso desse medicamento em 1637 por mulheres na pós-menopausa reduziu em 65% a incidência de novas fraturas de coluna vertebral(29). O PTH 1,34 é de uso diário, subcutâneo, com canetas preparadas para doses de 20 mcg, por até 18 meses quando deve ser suspenso e iniciado um bisfosfonado para manter o ganho de massa óssea. O preço, ainda elevado, é um dos motivos para que esta medicação seja reservada para pacientes femininos ou masculinos com osteoporose grave, ou seja, que já apresentem fratura osteoporótica.

O ranelato de estrôncio é o único medicamento com mecanismo duplo de ação tanto antireabsorptivo como também de formação óssea(45). O estrôncio tem tropismo preferencial pelo osso e um peso atômico maior que o do cálcio, motivo pelo qual muitas vezes o achado do ganho de massa óssea tem sido criticado pelos estudiosos(46). Alguns questionam que a medida esteja relacionada a ganho de massa e proteção, embora saibamos que nem mesmo o alendronato e risedronato tenham demonstrado que o ganho de massa óssea seja o único fator responsável pela redução das fraturas. No estudo para aprovação do risedronato houve explicação de 18 % da diminuição do risco de fratura na coluna e 11 % das fraturas de quadril relacionadas ao ganho de densidade mineral óssea. Mesmo o ganho nulo de massa óssea com alendronato continuou prevenindo fraturas, alertando para que outros mecanismos de proteção, além do aumento significativo na massa óssea, estivessem presentes (45,46,47). Um estudo multicêntrico europeu calculou a equivalência de quanto o ganho de massa óssea produzido

pelo ranelato de estrôncio se correlacionava com a diminuição de fraturas. Para cada 1% de ganho na coluna existe uma diminuição de risco em 3%, ou seja, o aumento verificado na coluna, com o uso de ranelato de estrôncio, de 8 % equivale a uma redução de risco de fratura de 54% (47).

Recentemente o editorial da revista *New England Journal of Internal Medicine*, classificando as opções disponíveis para o tratamento da osteoporose com espectro de antifratura semelhante a do ácido zolendrônico, incluiu o alendronato, o risedronato e o ranelato de estrôncio(48).

Apesar do mecanismo anabólico do estrôncio não estar bem esclarecido, a avaliação tridimensional por microtomografia computadorizada (microCT) e em biópsia transilíaca de seres humanos após uso do ranelato de estrôncio mostrou aumento do número de trabéculas em 14% e uma diminuição da separação trabecular em 16%. A cortical teve sua espessura aumentada em 18%(49).

Uma das ações propostas é a de potencialização da osteoprotegerina, uma proteína secretada pelo osteoblasto e que, naturalmente, bloqueia a maturação e o número de osteoclastos sem “congelar” o osso. Este mecanismo reduziria a chance de haver inibição da remodelação óssea (45,46,47,48,49). A medicação é bem tolerada, pode ser tomada, de preferência, duas horas após a última refeição na dose de 1 *sachet* diluído em ½ copo de água, diariamente, ao deitar. Um benefício comprovado durante o seu primeiro ano de uso foi a redução da queixa de dores nas costas, melhorando a qualidade de vida. Uma boa indicação para o uso do ranelato de estrôncio seria o indivíduo com baixa massa óssea ao DXA, com taxa normal ou baixa tanto de fosfatase alcalina como de osteocalcina séricas e marcadores ósseos de reabsorção, do tipo Ntx (*Cross-linked N-telopeptide of type I collagen*) ou Ctx (*Carboxyterminal cross-linking telopeptide of bone collagen*) também baixos. Este quadro clínico, com exclusão prévia de doença óssea secundária, é característico de osteoporose com baixo *turnover* sem causa secundária. Um antireabsorptivo puro e potente, nesta fase, poderia agravar o quadro. O mecanismo duplo do ranelato de estrôncio estaria muito bem indicado(45).

CONCLUSÃO

A população idosa tem aumentado de maneira significativa, assim como as doenças próprias da longevidade. Por outro lado, os atuais indivíduos jovens possuem muitos dos piores hábitos conhecidos para a projeção ainda maior de casos graves de osteoporose no futuro próximo. A mídia sem vetos, a ditadura da magreza na população jovem feminina e os impostos ganhos com a venda de produtos, sabidamente prejudiciais à saúde óssea, alimentam o crescimento exponencial desta grave e debilitante doença.

Após a menopausa, a ocorrência de osteoporose naturalmente se agrava, devido à carência de estrógeno, hormônio importante para a manutenção adequada da estrutura óssea. Muitas vezes silenciosa, a osteoporose só é diagnosticada na primeira fratura; portanto, prevenção e tratamento devem ser pensados desde a infância.

O rastreamento da população através da análise dos fatores de risco regionais, a realização da densitometria óssea por duplo fóton (nos dois sítios principais representativos de osso cortical e trabecular) e, se possível, a dosagem de marcadores bioquímicos da remodelação óssea são as bases para instituir um tratamento precoce. A exclusão de causas secundárias, presentes em 44% da população com baixa massa óssea na pós-menopausa aumenta a chance de sucesso no tratamento. Essas medidas ainda acarretariam a diminuição de gastos com internamentos, correções de fraturas e próteses.

A biópsia óssea com avaliação histomorfométrica deve ser lembrada como instrumento para o diagnóstico definitivo de osteoporose, principalmente em indivíduos mais jovens. Seu uso também abrange os quadros que possam sugerir doença

óssea na qual haja dúvida sobre a prevalência de maior reabsorção ou menor formação, orientando, assim, o tratamento.

Apesar das medicações eficazes para o tratamento da osteoporose terem sido iniciadas há pouco mais de uma década, elas têm evoluído rapidamente, tanto em segurança como comodidade e aderência. Sendo assim, o sucesso do tratamento não pode ser julgado pelo valor absoluto de ganho ou de não perda na massa óssea e sim, da aderência à medicação adequada, bem como na mudança para melhores hábitos de vida.

Referências

- 1-International Osteoporosis Foundation: Epidemiology of Osteoporosis. Disponível em URL: <http://www.iofbonehealth.org/health-professionals/about-osteoporosis/epidemiology.html>. Acessado em novembro de 2007
- 2-Fitzpatrick L.A. Estrogen Therapy for Postmenopausal Osteoporosis. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2006; 50(4): 705-19
- 3-Akhter M.P, Lappe J.M, Davies K.M, Recker R.R. Transmenopausal changes in the trabecular bone structure. **Bone** 2007; 41(1): 111-6
- 4-Freire F.M, Aragão K.G.C.B. Osteoporose: um artigo de atualização. Trabalho apresentado para conclusão do curso de fisioterapia. **Universidade Católica de Goiás**. 2004
- 5-Hegg R. Aspectos práticos na prevenção e tratamento da osteoporose pós-menopausa. **Rev Bras Med** 2001; 58(6): 385-93
- 6-Russo L.A.T. Osteoporose pós-menopausa: opções terapêuticas. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2001; 45(4): 401-6
- 7-Parisi J.P.D, Chahade W.H. Fatores de risco associados à osteoporose em uma população de mulheres brasileiras residentes em São José do Rio Pardo, estado de São Paulo. **Rev Bras Reumatol** 2007; 47(1): 16-24
- 8-Leite M.O.R. Tratamento da osteoporose pós-menopausa. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1999; 43(6): 442-45
- 9-Center J.R, Nguyen T.V, Schneider D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. **Lancet** 1999; 353(9156): 878-82
- 10-Silverman S.L. The clinical consequences of vertebral compression fracture. **Bone** 1992; 13(2): S27-31
- 11-Pardini D. Terapêutica de reposição hormonal na osteoporose da pós-menopausa. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1999; 43(6): 428-32
- 12-Bonds D.E, Larson J.C, Schwartz A.V, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the women's health initiative observational study. **J Clin Endocrinol Metab** 2006; 91(9): 3404-10
- 13-Schwartz A.V, Sellmeyer D.E, Vittinghoff E, et al. Thiazolidinedione use and bone loss in order diabetic adults. **J Clin Endocrinol Metab** 2006; 91(9): 3349-54
- 14-Lipscome L.L, Booth G.L, Jamal A.J, Hawker G.A. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes. **Diabetes Care** 2007; 30: 835-41
- 15-Crossno J.T, Jr, Majka S.M, Grazia T, et al. Rosiglitazone promotes development of a novel adipocyte population from bone marrow-derived circulating progenitor cells. **J Clin Invest** 2006; 116(12): 3103-6
- 16-Kahn S.E, Haffner S.M, Heise M.A, et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. **N Engl J Med** 2006; 355: 2427-43
- 17-Ali A.A, Weinstein R.S, Stewart S.A, et al. Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation. **Endocrinology** 2005; 146(3): 1226-35
- 18-Grey A, Bolland M, Gamble G, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-γ agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. **J Clin Endocrinol Metab** 2007; 92(4): 1305-1310
- 19-Yang Y.X, Lewis J.D, Epstein S, Metz D.C. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. **JAMA** 2006; 296(24): 2947-53
- 20-Vigorita V.J. The bone biopsy protocol for evaluating osteoporosis and osteomalacia. **Am J Surg Pathol** 1984; 8(12): 925-30
- 21-NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. **JAMA** 2001; 285: 785-95
- 22-Kanis J.A, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors

- enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. **Osteoporos Int** 2007; 18(8): 1033-46
- 23-Williams G.A, Kukregga S.C, Bowser E.N. Prolonged effect of estradiol on calcitonin secretion. **Bone Miner** 1986; 1: 415-20
- 24-Lewiecki E.M, Silverman S.L. Redefinindo o tratamento da osteoporose: quem tratar e até quando. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2006; 50(4): 694-704
- 25-Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. **Cochrane Database Syst Rev** 2004; (1): CD004526
- 26-Jackson R.D, Lacroix A.Z, Gass M, et al and the Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. **N Engl J Med** 2006; 354 (7): 669-83
- 27-US Department of Health and Human Services. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General, 2004.
- 28-Colston K.W, King R.J.B, Hayward J, et al. Estrogen receptors and human bone cells: immunocytochemical studies. **J Bone Miner Res** 1989; 4: 625-31
- 29-Colston K.W, King R.J.B, Hayward J, et al. Advertisement for Premarin. **JAMA** 1992; 268: 3036-8
- 30-Hart D.M, Farish E, Fletcher C.D, et al. Ten years post-menopausal hormone replacement therapy – effect on lipoproteins. **Maturitas** 1984; 5(4): 271-6
- 31-Hughes D.E, Boyce B.F. Estrogen, transforming growth factor beta, and the regulation of bone metabolism in health and disease. **Endocrinologist** 1998; 8: 55-61
- 32-Colgan M. Hormonal Health. Vancouver, BC: **Apple** 1996:140
- 33-Guarniero R; Oliveira L.G. Osteoporose: atualização no diagnóstico e princípios básicos para o tratamento. **Rev Bras Ortop** 2004; 39(9): 477-85
- 34-Siris E, Adachi J.D, Lu Y, et al. Effects of raloxifene on fracture severity in postmenopausal women with osteoporosis: results from the MORE study. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. **Osteoporos Int** 2002; 13: 907-13
- 35-Borges J.L, Bilezikian J.P. Atualização no tratamento da osteoporose. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2006; 50(4): 755-63
- 36-Duque G, Rivas D. Cellular mechanisms of bisphosphonates action. **J Bone Miner Res** 2007; 22: 1603-11
- 37-Dunford J.E, Rogers M.J, Ebetino F.H, et al. Inhibition of protein prenylation by bisphosphonates causes sustained activation of Rac, Cdc42, and Rho GTPases. **J Bone Miner Res** 2006; 21(5): 684-94
- 38-Cooper C, Emkey R.D, McDonald R.H, Hawker G, et al. Efficacy and safety of oral weekly ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. **J Clin Endocrinol Metab** 2003; 88(10): 4609-15
- 39-Cranney A, Wells G, Adachi R. Non-vertebral fracture reduction with high-versus low-dose ibandronate: a meta-analysis of individual patient data. **Ann Rheum Dis** 2007;66: 681
- 40-Black D, Delmas P.D, Eastell R, et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. **N Engl J Med** 2007; 356(18): 1809-22
- 41-Lyles K.W, Colón-Emeric C.S, Magaziner J.S, et al for the HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. **N Engl J Med** 2007; 357(18): 1799-809
- 42-Schneider J.P. Should bisphosphonates be continued indefinitely? An unusual fracture in a healthy woman on long-term alendronate. **Geriatrics** 2006; 61(1): 31-4
- 43-Armamento-Villareal R, Napoli N, Panwar V, Novack D. Suppressed bone turnover during alendronate therapy for high-turnover osteoporosis. **N Engl J Med** 2006; 355(19): 2048-50
- 44-Whyte M.P, Wenkert D, Clements K.L, et al. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. **N Engl J Med** 2003; 349(5): 457-63
- 45-Meunier P.J, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. **N Engl J Med** 2004; 350(5): 459-68
- 46-Canalis E, Giustina A, Bilezikian J.P. Mechanism of anabolic therapies for osteoporosis. **N Engl J Med** 2007; 357: 905-16
- 47-Bruyere O, Roux C, Detilleux J, et al. Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. **J Clin Endocrinol Metab** 2007; 92: 3076-81
- 48-Compston J. Treatments for Osteoporosis – Looking beyond the HORIZON. **N Engl J Med** 2007; 356: 1878-80
- 49-Arlot M.E, Jiang Y, Genant H.K, et al. Histomorphometric and micro-CT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. **J Bone Miner Res** 2007; 8: 1359-60

Conflito de interesse: Nada a declarar

Endereço:
Rua da Paz, 195 – cj. 220. Alto da XV
CEP 80060-160
Curitiba - Paraná

Revisão encomendada em 06-2007
Recebida em 10-09-2007
Revisada em 24-09-2007
Aceita em 22-10-2007

CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

OSTEOPOROSE EM HOMENS SUBMETIDOS À TERAPIA DE DEPRIVAÇÃO ANDROGÊNICA POR CÂNCER DE PRÓSTATA *OSTEOPOROSIS IN MEN SUBMITTED TO ANDROGEN ABLATION FOR PROSTATE CANCER*

VIVIANE YUMI NAKATANI¹
MARÍLIA BARRETO GAMEIRO SILVA²

Descritores: Osteoporose; Neoplasias Prostáticas; Testosterona
Keywords: Osteoporosis; Prostatic Neoplasms; Testosterone

Resumo

Homens submetidos à terapia de deprivação androgênica durante o tratamento para câncer de próstata avançado são afetados por diversos efeitos adversos, dentre eles, a osteoporose. Apesar de sub-diagnosticada, a osteopenia/osteoporose neste grupo de pacientes acrescenta grande morbidade à doença. *Guidelines* e consensos sobre o assunto são escassos e muitas vezes a decisão clínica cabe ao médico, juntamente com o paciente e seus familiares. Enquanto os estudos de longo prazo para avaliar o impacto destas decisões não estiverem completos, é importante que haja a revisão e divulgação do assunto. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 780-783.**

Abstract

Men submitted to androgen ablation therapy for prostate cancer are affected by many adverse effects, amongst them, osteoporosis. Although under-diagnosed in this group of patients, osteopenia/osteoporosis adds great morbidity to the illness. Guidelines and consensus on the subject are rare and the doctor, frequently, together with the patient and his family is the one who must take the clinical decision. While waiting for studies that should address the long-term impact of the decision therapy it is important to review and report the up to date data. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 780-783.**

INTRODUÇÃO

A importância da osteoporose como doença já é um fato bem sedimentado quando se trata de mulheres. Já em relação aos homens, a osteoporose ainda não atingiu patamares consideráveis. Isto explica em parte, por que, a maior parte das pesquisas sobre a influência dos hormônios sexuais na dinâmica óssea tem se voltado para o estrogênio. Além disso, há evidências de que parte dos efeitos androgênicos em homens possa ser explicada pela aromatização dos androgênios em estrogênios, através do complexo enzimático aromatase p450, já que de todos os hormônios, o estrogênio é o que mais fortemente se associa à densidade mineral óssea, em homens e mulheres.

Entretanto, homens com deficiência androgênica, apresentam um comportamento ósseo similar ao das mulheres na pós-menopausa(1). Portanto, uma ação direta dos androgênios sobre o osso não pode ser descartada, ainda que os mecanismos *in vivo* sejam muito complexos para serem provados.

Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer, no Brasil, o câncer de próstata continua tendo a segunda taxa mais elevada tanto de mortalidade quanto de incidência entre as neoplasias malignas masculinas, superadas apenas pelo câncer de pele não melanoma, nos casos incidentes, e pelo câncer de pulmão,

nos óbitos. Dentre todos os casos, grande parte se submeterá a algum tipo de tratamento, seja farmacológico, radioterápico ou cirúrgico. Uma das alternativas de tratamento farmacológico é a hormonioterapia, em que os pacientes são submetidos à terapia de ablação androgênica e conseqüentemente aos efeitos colaterais inerentes ao processo. Daí a importância da vigilância óssea sobre tais pacientes, visto que o metabolismo mineral certamente será afetado(1).

DIFERENÇAS NO METABOLISMO ÓSSEO ENTRE HOMENS E MULHERES

Durante a puberdade, homens desenvolvem osso de maior tamanho do que mulheres, devido ao maior depósito periosteal. Nas mulheres, os estrogênios têm um papel inibitório na formação de osso periosteal, enquanto que o depósito endocortical é estimulado, levando ao estreitamento do espaço medular. O estrogênio, em baixas doses, estimula o estirão puberal; mas em concentrações maiores, como ocorre em adolescentes do sexo feminino, ele age promovendo o fechamento da cartilagem de crescimento(2). O resultado é um dimorfismo sexual na formação óssea: homens adultos, por terem sido expostos a, relativas, baixas doses de estrogênio durante um período pré-púbere mais longo, têm ossos de maior comprimento, perímetros maiores da camada interna e externa e maior volume cortical em relação às mulheres. Portanto, a massa óssea masculina é maior, mas isto se deve a um maior volume ósseo e não a uma maior densidade volumétrica(1,2).

A puberdade masculina é caracterizada não apenas pelo crescimento linear, mas também pelo grande ganho de massa muscular. Este aumento leva a uma maior carga mecânica, que é considerado o estímulo mais potente para o remodelamento ósseo(3,4).

Após atingir seu pico de massa óssea em torno da terceira década de vida, os homens têm uma perda de 0,5% a 1% ao ano de densidade mineral óssea cortical(5,6). As mulheres perdem massa óssea numa proporção similar até a menopausa, após a qual, passam a perder de 1% a 2% ao ano de osso cortical; então, com o decorrer do tempo, retornam para os níveis iniciais de perda óssea(7).

Como resultado de todas estas diferenças, as mulheres alcançam seu "limiar de fratura", aproximadamente 10 anos antes que os homens(5).

ANDROPAUSA

A andropausa é definida como a queda dos níveis séricos de testosterona a um nível abaixo daquele encontrado em homens jovens, associado a um quadro clínico compatível com deficiência androgênica. Os sinais e sintomas incluem diminuição da força muscular, diminuição de pêlos pubianos e axilares, fadiga, depressão, diminuição da libido, disfunção

¹Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

²Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

E-mail: endocrinouec@yahoo.com.br

erétil, osteoporose/osteopenia, anemia(8,9).

Em homens, cinco hormônios decaem significativamente com a idade: testosterona, estradiol, deidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de deidroepiandrosterona (DHEA-S) e hormônio do crescimento (GH)-(10). Os níveis médios de testosterona total caem em torno de 30% entre os 25 e 75 anos de idade e os níveis de testosterona livre chegam a cair, com o envelhecimento, cerca de 50%(11). Esta queda da testosterona é secundária a uma queda no número de células de Leydig, à diminuição da perfusão testicular e a mudanças no eixo hipotálamo-hipófise(12).

Homens hipogonádicos têm uma menor densidade óssea, especialmente no osso trabecular, comparado ao grupo controle de mesma idade(13,14,15,16). *Francis et al.* também observaram menor absorção de cálcio e baixos níveis séricos de 1,25 dihidroxivitamina D em pacientes hipogonádicos(17). Embora a dosagem do calcitriol não reflita o status da Vitamina D estes achados contrastam com resultados de outros estudos que mostraram níveis de cálcio e vitamina D (25,OH D) normais(18), sugerindo que o hipogonadismo masculino afete a homeostase óssea independente do cálcio e da vitamina D séricos(17,18).

O hipogonadismo masculino pode ter origem em uma infinidade de doenças, cada qual com um impacto diferente na integridade óssea. Porém, dados comparativos mostram diminuição similar na densidade óssea, independente da etiologia do hipogonadismo, sugerindo não ser a doença primária, mas o hipogonadismo em si, o responsável pela perda óssea(19).

TERAPIA DE DEPRIVAÇÃO ANDROGÊNICA

Em meados de 1940 já se havia demonstrado os efeitos dos hormônios androgênicos sobre o câncer de próstata. Desde então, a terapia de ablação hormonal tem sido utilizada no tratamento do câncer de próstata(9). Se bem indicada, ela pode reduzir a morbidade como tratamento paliativo para metástases e prolongar a sobrevida na doença localmente avançada quando combinada com radioterapia. Porém, nos últimos anos, houve um aumento substancial no uso da terapia de ablação androgênica como terapia única para pacientes com doença minimamente sintomática, como aqueles com câncer localizado (confinado à próstata) e aqueles em que há aumento dos níveis de PSA após prostatectomia. Em ambas as situações, o aumento da sobrevida ainda não foi demonstrado(13). Apesar de respostas sustentadas e dos ótimos resultados frequentemente obtidos, os pacientes tratados com terapia de deprivação androgênica são expostos a uma gama de importantes efeitos colaterais. Por esta razão, os riscos da terapia hormonal devem ser bem conhecidos e levados em conta na hora da decisão sobre o tratamento.

Existem várias drogas disponíveis para a terapia hormonal do câncer de próstata, além da própria orquiectomia cirúrgica. As mais utilizadas são os agonistas do GnRH (leuprolida, goserelina). Embora estas drogas inicialmente estimulem a liberação de LH pela hipófise, após uma semana de uso, passam a ter um efeito inibitório pelo *down-regulation* dos receptores hipofisários e pela inibição do padrão pulsátil do GnRH endógeno. Pacientes com doença metastática inicialmente podem apresentar crescimento rápido do câncer de próstata e das metástases, pelos elevados níveis circulantes de testosterona, devido ao estímulo inicial do agonista nos gonadotrófos. Para prevenir este efeito, recomenda-se o uso de antagonistas androgênicos antes da terapia com os agonistas do GnRH, para bloquear os efeitos da testosterona em receptores androgênicos periféricos(16). Outras opções são os antiandrogênicos (acetato de ciproterona, flutamida, bicalutamida, nilutamida), inibidores da síntese de androgênios adrenais (cetoconazol, aminoglutetimida) e os próprios estrogênios (diethylbestrol), consideradas drogas de segunda linha(8,9,16).

TERAPIA DE DEPRIVAÇÃO ANDROGÊNICA (TDA) E OSSO

Os níveis de testosterona e estrógeno, moduladores essenciais do metabolismo ósseo, caem significativamente durante a terapia de deprivação androgênica, para menos de 95% e 80%, respectivamente, de seus valores normais(4).

Ação em ossos ocorre aproximadamente nos primeiros 6-12 meses após o início da terapia, quando há uma queda significativa da densidade mineral óssea(14). Os locais mais afetados são o quadril e o rádio distal, mas a perda óssea ocorre em todos os sítios(15).

Homens recebendo TDA devem ser avaliados quanto ao risco para osteoporose incluindo: história familiar de osteoporose, baixo peso, fraturas prévias, uso excessivo do álcool, tabagismo, uso de glicocorticóides, baixos níveis de 25, OH vitamina D e outras comorbidades(14,15,16).

Alguns estudos no entanto, mostraram que pacientes portadores de câncer de próstata já possuem uma densidade mineral óssea basal menor do que os pacientes controles, antes mesmo do início do tratamento. Fatores que contribuiriam para este achado ainda não são totalmente claros. Entre eles, incluem-se baixos níveis de testosterona antes da TDA, menor estatura, menores níveis de vitamina D e tabagismo. Outro fator que também poderia exercer influência sobre a massa óssea seria a liberação de citocinas como IL-6, que modula o crescimento da célula cancerosa com conseqüente aumento da reabsorção óssea(15).

DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSE EM HOMENS

Os critérios diagnósticos da Organização Mundial da Saúde para osteoporose em mulheres na pós-menopausa são freqüentemente utilizados para se fazer o diagnóstico de osteoporose em homens(20). De acordo com estes critérios, osteoporose é definida como um T score $\leq 2,5$, o que equivale a um valor de densidade mineral que é 2,5 desvios-padrões abaixo da densidade mineral média de uma população jovem saudável. Osteopenia, ou baixa massa óssea é definida como um T score entre -1 e -2,5 DP e densidade mineral óssea normal como um T score maior que -1 DP(21).

Uma das grandes questões a serem resolvidas em relação ao diagnóstico de osteoporose em homens é a população tida como referência. A *International Osteoporosis Foundation* recomenda que a densidade mineral óssea em homens seja avaliada utilizando dados da população saudável feminina, enquanto que a *International Society for Clinical Densitometry* recomenda que se usem dados de pessoas do mesmo sexo como referência(20,23). É importante salientar, que os grandes estudos para testar medicações para osteoporose em homens, foram realizados baseados em referências masculinas para se definir o T score. Além disso, argumenta-se que o uso de dados com base na população feminina irá subdiagnosticar muitos casos de osteoporose em homens(24).

O método preferido para a aferição da densidade mineral óssea é o DXA (*dual-energy x-ray absorptiometry*), devido à sua facilidade e acurácia. Além da disponibilidade, a baixa exposição à radiação, o baixo custo e a rapidez tornam o método ideal para avaliações seriadas. Porém, uma das limitações deste exame, é o fato de serem medidas as densidades do osso cortical e trabecular. Portanto, áreas escleróticas de osso cortical causada por osteoartrite ou metástases ósseas, poderiam elevar falsamente a densidade, especialmente na coluna lombar(25). Este fato é relevante quando se avalia osteoporose em homens com câncer.

TRATAMENTO

Para minimizar os danos ósseos causados pela TDA, os pacientes devem ser orientados a modificar alguns hábitos de vida. O tabagismo e o uso excessivo do álcool devem ser imediatamente abandonados. Cálcio e vitamina D são essenciais na mineralização óssea apropriada. A ingestão de cálcio

deve ser otimizada e caso não se alcance a meta de 1500mg/dia, a suplementação deve ser iniciada. Nos pacientes com baixa exposição solar, indica-se 400 a 800 UI de vitamina D por dia (26). Exercícios de resistência estimulam a formação óssea, além de melhorar o equilíbrio, aumentar a força muscular e diminuir as chances de queda, e devem ser praticados regularmente sempre que possível(21,24).

Fluxograma 1

O tratamento farmacológico na osteoporose em homens deve ser considerado principalmente em quatro situações (27,28,29):

- Homens com idade acima de 65 anos com T score ≤ -2,5 (em qualquer sítio);
- Homens com 50 anos ou mais com fratura por fragilidade ou compressão vertebral com T score < -1,5;
- Homens em qualquer idade que estejam recebendo terapia com glucocorticóide por 3 meses ou mais com T score < -1,5;
- Homens de qualquer idade que tenham hipogonadismo clínico com T score < -1,5.

Vários estudos clínicos demonstraram a propriedade dos bisfosfonados em prevenir a perda óssea causada pela TDA(27,28). Estas medicações, que são análogos sintéticos do pirofosfato, inibem a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos por diversos mecanismos. O tempo de vida e diferenciação dos osteoclastos, assim como sua atividade, são prejudicados(29,30,31,32,33).

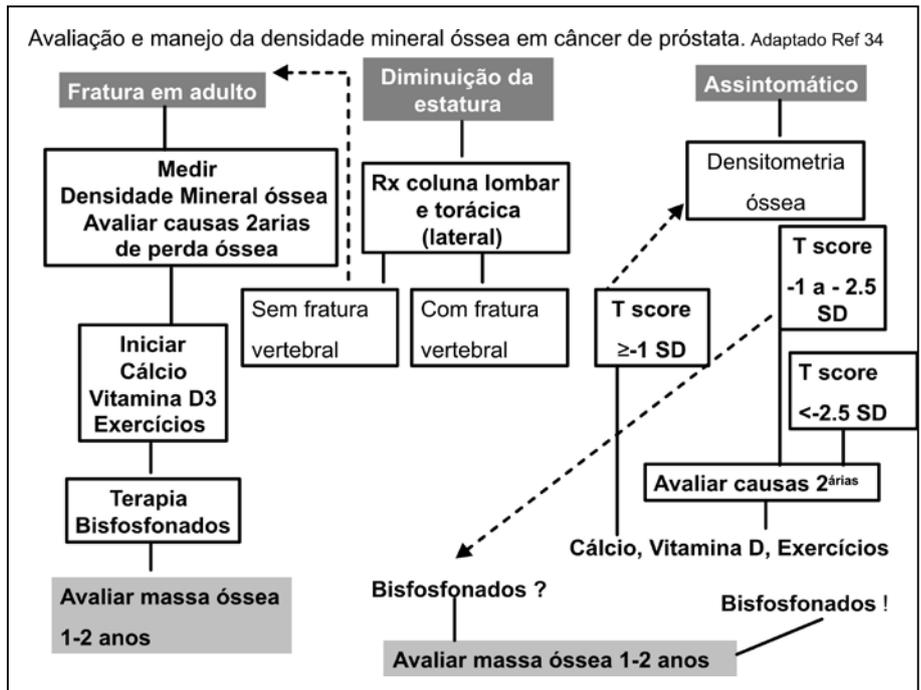
Em um estudo(30), 241 homens com fratura por fragilidade ou T-score em sítio femoral ≤ -2 foram tratados com alendronato 10mg/dia, placebo ou somente carbonato de cálcio (500mg) e vitamina D (400UI). Após 24 meses de terapia, houve um aumento na densidade da coluna lombar em 7,1% no grupo tratado com bisfosfonados, comparado com 1,8% no grupo ingerindo apenas cálcio e vitamina D. A eficácia em homens eugonadais ou hipogonadais foi equivalente. Outro estudo(31), com homens apresentando osteoporose primária ou secundária, demonstrou que o risendronato, na dose de 5mg/dia também foi efetivo em reduzir fraturas vertebrais em 60%, após 12 meses de início da terapia. A existência de outros estudos com várias outras drogas da classe dos bisfosfonados como pamidronato e ácido zoledrônico, reforça a idéia de que estas drogas sejam realmente eficazes no tratamento de homens com osteoporose e tratados com TDA (28,31,32,33).

Além de sua ação específica na osteoporose, os bisfosfonados têm ação reconhecida no tratamento de metástases ósseas osteolíticas, decorrentes de algumas malignidades como câncer de mama e mieloma múltiplo. Suas propriedades levam à redução da dor óssea e de comorbidades relacionadas. Apesar de as metástases ósseas do câncer de próstata serem caracterizadas como predominantemente osteoblásticas, sabe-se, através de estudos bioquímicos e histomorfométricos, que a maioria destas possuem um componente osteolítico associado(32), com um excesso no número e atividade dos osteoclastos(33). Portanto, o uso de bisfosfonados no tratamento destas metástases poderia ser indicado, mas ainda faltam estudos que possam comprovar o real benefício clínico desta indicação(31,32,33).

Outra abordagem a ser estudada em relação aos bisfosfonados diz respeito à prevenção de metástases ósseas no câncer de próstata, resultado de uma interação complexa entre o osso normal e as células cancerosas, que envolvem a liberação de

citoquinas e fatores de crescimento. Estes fatores estimulariam a reabsorção óssea, causando destruição do esqueleto, além de atrair as células cancerosas para a superfície óssea facilitando, assim, o aparecimento de doença óssea(33).

Fluxograma 1



SUGESTÃO DE UM CONSENSO EM TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE EM HOMENS COM CÂNCER DE PRÓSTATA

Medidas preventivas

- Evitar fumo e excesso de álcool;
- 1200mg/dia de carbonato ou citrato de cálcio;
- Ingestão de alimentos ricos em cálcio;
- Vitamina D3 800-1000IU/dia;
- Exercícios físicos no mínimo 3 vezes /semana;
- Avaliação do peso;
- Avaliação de outras causas de osteoporose no homem incluindo hipovitaminose D;
- Manter a vitamina D sérica maior 30ng/dl.

Tratamento (aprovado pelo Food and Drugs Administration)

- 70mg alendronato/semana ou 10mg/dia;
- Associar vitamina D -2.880- 5.600 UI/semana;
- Risendronato 35mg/semana ou 75mg em 2 dias consecutivos/mês ou 5mg/dia.
- Adaptado ref. 34

CONCLUSÃO

Não há um consenso específico para o manejo de osteoporose em homens, e muito menos para aqueles portadores de câncer de próstata, metastático ou não, e submetidos a TDA. O uso dos bisfosfonados como terapia preventiva em pacientes com câncer de próstata em TDA não pode ser recomendado rotineiramente, pois nem todos os pacientes desenvolvem perda óssea significativa. A toxicidade a longo prazo e o impacto no risco de fraturas devem ser bem analisados. Efeitos colaterais encontrados nas medicações de via endovenosa como mialgia, artralgia e sintomas flu-like também devem ser considerados. Além disso, a relação custo-benefício em longo prazo do tratamento ainda não é conhecida.

Recomenda-se que cada caso seja analisado individualmente e que o tratamento seja instituído baseado em critérios clínicos e nas expectativas do médico e de seu paciente.

Referências

- 1-Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg M, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and Bone. **Endocrine Reviews** 2004;25(3):389-425.
- 2-Juul A. The effects of Estrogens on Linear Growth. **Hum Reprod Update** 2001;7:303-313.
- 3-Frost HM. The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporoses and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. **Bone Miner** 1987;2:73-85.
- 4-Celestia S. Understanding treatments for bone loss and bone metastases in patients with prostate cancer: a practical review and guide for the clinician **Urol Clin N Am** 2004;31:331-352.
- 5-Higano CS. Bone loss and the evolving role of bisphosphonate therapy in prostate cancer. **Urol Oncol** 2003;21(5):392-8.
- 6-Kaufman JM, Johnell O, Abadie E, et al. Background for studies on the treatment of male osteoporosis: state of the art. **Ann Rheum Dis** 2000;59:765-72.
- 7-Finkelstein JS. Osteoporosis. In: Goldman L, Bennett JC, editors. **Cecil textbook of medicine**. 21st edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000; 366-73.
- 8-Thompson CA, Shanafelt TD, Loprinzi CJ. Andropause: Symptom Management for Prostate Cancer Patients Treated With Hormonal Ablation. **The Oncologist** 2003; 8:474-487.
- 9-Huggins C, Hodges CD. Studies on Prostate Cancer. The effects of castration of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. **Cancer Res**. 1941; 1-293.
- 10-Van Der Beld AW, Lamberts SW. The male climacterium: clinical signs and symptoms of a changing endocrine environment. **Prostate Suppl** 2000;10:2-8.
- 11-Morley JE, Kaiser F, Raum WJ et al. Potentially predictive and manipulable blood serum correlates of aging in the healthy human male. **Proc natl Acad Sci USA** 1997;94:7537-7542
- 12-Vermeulen A. Androgens in the aging male. **J Clinical Endocrinol Metab** 1991;73:221-224.
- 13-Chodak GW, Keane T, Klotz L. Critical evaluation of hormonal therapy for carcinoma of the prostate. **Urology** 2002;60:201-208.
- 14-Shahinian VB, Yong-Fang-Kuo, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. **N Engl J Med** 2005;352:154-64.
- 15-Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder JM. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. **The J Clin Endoc & Metab** 2002;87:3656-3661.
- 16-Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. **JAMA** 2005; 94:238-243.
- 17-Francis RM, Peacock M, Aaron JE, Selby PL, Taylor GA, Thompson J, Marshall DH, Horsman A. Osteoporosis in hypogonadal men: role of decreased plasma 1,25-dihydroxyvitamin D, calcium malabsorption, and low bone formation. **Bone** 1986;7:261-268.
- 18-Jackson JA, Kleerekoper M, Parfitt AM, Rao DS, Villanueva AR, Frame B. Bone histomorphometry in hypogonadal and eugonadal men with spinal osteoporosis. **J Clin Endocrinol Metab** 1987;65:53-58.
- 19-Leifke E, Korner H-C, Link TM, Behre HM, Peters PE, Nieschlag E. Effects of testosterone replacement therapy on cortical and trabecular bone mineral density, vertebral body area and paraspinous muscle area in hypogonadal men. **Eur J Endocrinol** 1998;138:51-58.
- 20-Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. **Osteoporos Int** 2000;11:192-202.
- 21-Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. **Osteoporos Int** 1997;7:390-406.
- 23-Binkley NC, Schmeer P, Wasnich RD et al. What are the criteria by which a densitometric diagnosis of osteoporosis can be made in males and non-Caucasians? **J Clin Densitom** 2002; 5(suppl):S19-27.
- 24-Orwoll E. Assessing bone density in men. **J Bone Miner Res** 2000; 15:1867-70.
- 25-Smith MR. Bisphosphonates to prevent osteoporosis in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. **Drugs Aging** 2003;20(3):175-83.
- 26-Vandenput L, Boonen S, Erben RG, Van Herck E, Swinnen JV, Bouillon R, Vanderschueren D. Anabolic effects of testosterone on bone require the presence of a functional androgen receptor in male mice. **J Bone Miner Res** 2002; 17(Suppl 1):S 290
- 27-Diamond T, Campbell J, Bryant C, Lynch W. The effect of combined androgen blockade on bone turnover and bone mineral densities in men treated for prostate carcinoma. Longitudinal evaluation and response to intermittent cyclic etidronate therapy. **Cancer** 1998;83(8):1561-6.
- 28-Diamond TH, Winters J, Smith A, et al. The antiosteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined androgen blockade. A double blind, randomized, placebo-controlled crossover study. **Cancer** 2001;92(6):1444-50.
- 29-Brown JP, Josse RG. Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 **Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada**
- 30-Olszynski WP, Shawn DK, Adachi JD et al. Osteoporosis in men: epidemiology, diagnosis, prevention and treatment. **Clin Ther** 2004;26:15-28
- 31-Ringe JD, Faber H, Farahmand P et al. Efficacy of risendronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. **Rheumatol Int** 2006;26:427-31
- 32-Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer. **J Natl Cancer Inst** 2002;94(19):1458-68.
- 33-Michaelson, M D, Smith, Matthew R. Bisphosphonates for Treatment and Prevention of Bone Metastases **J. Clin. Oncol** 2005; 23: 8219 - 8224.
- 34-Susan L. Greenspan Approach to the Prostate Cancer Patient with Bone Disease **J Clin Endocrinol Metab**. January 2008, 3(1):2-7

Conflito de interesses: Nada a declarar

Endereço para correspondência:

Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
Alameda Augusto Stefeld 1908
CEP:80730-150

Recebido em 26-12-2007

Revisado em 30-12-2007

Aceito em 03-01-2008

ARTIGO ORIGINAL

HIPOTIREOIDISMO EM PACIENTES COM SÍNDROME DE SJÖGREN SECUNDÁRIA À ARTRITE REUMATÓIDE E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO. ESTUDO SOBRE PREVALÊNCIA E INFLUÊNCIA DE ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES

HYPOTHYROIDISM IN SJÖGREN SYNDROME DUE TO RHEUMATOID ARTHRITIS AND SYSTEMIC LUPUS ERITHEMATOSUS. A STUDY ON PREVALENCE AND INFLUENCE OF ANTIPHOSPHOLIPIDIES ANTIBODIES

RENATA BITTAR BRITTO ARANTES¹
SIMONE ALVES DE OLIVEIRA¹
THELMA L SKARE²

Descritores: Anticorpos Antifosfolípidos; Síndrome Antifosfolípida; Artrite Reumatóide; Tireoidite Auto-imune
Keywords: Antibodies, Antiphospholipid, Antiphospholipid, Syndrome; Rheumatoid, Arthritis; Thyroiditis, Autoimmune

Resumo

Fundamentos: A associação de doenças auto-imunes é muito comum embora os mecanismos fisiopatológicos predisponentes a este fato não estejam totalmente reconhecidos. Síndrome de *Sjögren* (SS), artrite reumatóide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e disfunção tireoidiana podem coexistir num único indivíduo.

Objetivos: Estudar o perfil de pacientes com SS secundária à AR e LES e a prevalência de hipotireoidismo neste grupo. Estudar a possível associação de anticorpos antifosfolípides e disfunção tireoidiana nestes pacientes.

Métodos: Foram revisados os prontuários de 62 pacientes com SS secundária à AR e LES do Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - HUEC para dados demográficos, função tireoidiana e títulos de anticorpos antifosfolípides (anticardiolipina IgG, IgM e LAC), além de auto anticorpos de tireóide. Os dados foram analisados estatisticamente com grau de significância adotado de 5%.

Resultados: A frequência de pacientes com SS secundária com hipotireoidismo foi de 25,8%. Somente dois pacientes da coorte possuíam hipotireoidismo associado a anticorpos antifosfolípides.

Conclusão: Demograficamente, os pacientes com SS secundária são semelhantes aos da literatura com SS primária. Os indivíduos com SS secundária ao LES são mais jovens do que os com AR. Apesar da alta frequência de hipotireoidismo na nossa população de SS secundária, não existe correlação entre a presença de hipotireoidismo e de anticorpos anticardiolipina em pacientes com AR e LES com SS secundária. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 784-788.**

Abstract

Background: The overlap of autoimmune diseases is very common, although its pathophysiology mechanisms are not completely elucidated. Sjögren's Syndrome (SS), Rheumatoid Arthritis (RA), Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and thyroid dysfunction can often co-exist.

Objective: Study the profile of patients with secondary Sjögren's Syndrome associated with Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus and the prevalence of hypothyroidism in this group.

Methods: We reviewed the medical records of 62 patients with secondary Sjögren's Syndrome associated with Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus from the Rheumatology Department of (HUEC) Hospital Universitário Evangélico de Curitiba to demographic data, thyroid function and antiphospholipid antibody titles (anticardiolipin IgG, IgM and LAC) as well as antithyroid antibodies. These data were statistically analysed with 5% of significance.

Results: The frequency of secondary SS and hypothyroidism in these population was 25,8%. Only two patients with hypothyroidism were found to be positive for anticardiolipin antibodies.

Conclusion: Patients with secondary Sjögren's Syndrome were demographically similar to patients with primary SS from literature. Patients with secondary SS associated to SLE are younger than to RA. Although the high frequency of hypothyroidism in secondary SS, there's no correlation between the presence of hypothyroidism and anticardiolipin antibodies. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 784-788.**

INTRODUÇÃO

Indivíduos afetados por doença auto-imune possuem predisposição aumentada a desenvolver outras doenças auto-imunes adicionais, sejam elas órgão-específicas ou não(1). A prevalência de desenvolvimento de outra doença auto-imune em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) foi de 30%, de acordo com um estudo que analisou 215 pacientes com a patologia. Nesse grupo, a doença auto-imune adicional mais frequente foi a Síndrome de *Sjögren* secundária (13%), seguida pela artrite reumatóide (AR) (6%). Quatro por cento dos pacientes desenvolveram hipotireoidismo(1).

Também foi comprovado, em estudos recentes, que grande parte dos pacientes com Síndrome de *Sjögren* (SS) primária apresenta uma ou mais doenças auto-imunes(1). Alguns destes pacientes desenvolvem manifestações clínicas de LES, apesar de não preencherem critérios para o diagnóstico desta patologia(1,2). Eles são mais suscetíveis a desenvolver manifestações como vasculites cutâneas, neuropatias periféricas, nefropatias, vitiligo e psoríase(1). Isso reforça a hipótese de que as doenças auto-imunes, sistêmicas ou órgão-específicas, possuem fatores etiológicos em comum(1,2). Nesta enfermidade, as doenças auto-imunes tireoidianas foram as patologias

¹Disciplina de Clínica Médica do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná

²Disciplina de Reumatologia do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná

E-mail: tskare@onda.com.br

adicionais mais encontradas, sendo o hipotireoidismo a mais prevalente entre elas(1,2).

Pesquisas recentes têm detectado anticorpos antifosfolípidos no soro de alguns pacientes com SS primária, apesar da maioria não apresentar manifestações clínicas de Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide – SAF -(1,3). Estes também são vistos em pacientes com LES e com AR(4). Tais anticorpos causam vasculopatia oclusiva trombótica em vasos de qualquer calibre e podem, assim, mimetizar achados de vasculites. Embora os sinais e sintomas do envolvimento vascular trombótico e inflamatório sejam semelhantes, o tratamento é diferente uma vez que o processo fisiopatológico não é o mesmo. Em vasculopatia por antifosfolípide o tratamento de primeira opção é anticoagulação quando, em vasculites auto-imunes é necessário o uso de corticóides e outros imunossupressores(4,5).

Na SAF também são encontradas associações com anormalidades da função da tireóide, com presença de anticorpos antitireoidianos(6). Entretanto, a etiopatogenia da disfunção tireoidiana não está clara.

Como pode ser visto, existem várias combinações possíveis da associação de SAF, SS e de doença tireoidiana e outras collagenoses. Tratar-se-ia de uma mera associação de doenças auto-imunes órgão-específicas (tireóide) e inespecíficas (Síndrome de Sjögren, AR e LES)? Poderia a presença do anticorpo antifosfolípide justificar a disfunção tireoidiana por causar vasculopatia da glândula tireóide e isquemia tecidual?

Sendo a Síndrome de Sjögren a collagenose mais fortemente associada com disfunção tireoidiana, este estudo pretende analisar, nesta doença, a associação de disfunção de tireóide e anticorpos antifosfolípidos, no sentido de esclarecer esta dúvida.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo no qual foram revisados os prontuários de 262 pacientes com AR e de 252 pacientes com LES que freqüentaram o Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC) de Janeiro de 2003 a Março de 2007. Destes, foram selecionados os pacientes que preenchiam no mínimo quatro critérios diagnósticos para Síndrome de Sjögren, do *The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome*(4).

Foram considerados elegíveis para o estudo os pacientes portadores de AR que completavam, no mínimo, quatro dos critérios classificatórios do *American College of Rheumatology* para esta síndrome(2); e os pacientes de LES que completavam pelo menos quatro dos critérios classificatórios

do *American College of Rheumatology* para LES(4). Ainda, para elegibilidade neste estudo, foram considerados apenas os pacientes com pesquisa de função tireoidiana e de anticorpos antifosfolípidos (anticardiolipina IgG, IgM e Anticorpo lupus anticoagulante-LAC).

Foram considerados pacientes portadores de hipotireoidismo aqueles que apresentavam dosagem de TSH sérico maior ou igual a 5 Um/L; e pacientes com hipertireoidismo aqueles com TSH menor que 0,5 Um/L(2).

Os prontuários foram revisados, de acordo com um Protocolo de Pesquisa, para dados demográficos como a idade do paciente ao diagnóstico, a duração da doença de base (AR ou LES), função tireoidiana e títulos de anticorpos antifosfolípidos. Além disso, foram anotados os dados referentes à sorologia dos anticorpos anti-Ro e anti-La e de anticorpos anti-tireoidianos anti-TG (anti-tireoglobulina) e anti-TPO (anti-tireoperoxidase), casos estes existissem. Dados relativos a abortamentos também foram coletados. Estes dados foram alocados em uma tabela Excel e submetidos a estudos estatísticos. Os dados foram analisados usando-se tabelas de frequência e contingência utilizando-se teste de *Mann Whitney*, qui-quadrado e de *Fisher* para análise de significância estatística, com auxílio do software *Graph Pad Prism* versão 4.0 com grau de significância (α) adotado de 5%.

RESULTADOS

a) Estudo das características demográficas da população de Síndrome de Sjögren secundária à AR e LES

Dentre a população de 252 pacientes com LES e 262 com AR que freqüentaram o Ambulatório de Reumatologia do HUEC no período supra citado, 40 pacientes com LES (15,9%) e 22 com AR (8,4%) preenchem os critérios para Síndrome de Sjögren e tinham dados suficientes para a análise do perfil de anticorpos antifosfolípidos e da função tireoidiana. Portanto, 62 pacientes foram incluídos no estudo.

A média de critérios presentes foi de 4.36 ± 0.49 nos pacientes com SS secundário à AR e 4.27 ± 0.45 critérios para as pacientes com SS secundário ao LES.

Dos pacientes estudados, 61 (98,4%) eram mulheres e 1 (1,61%) era do sexo masculino, sendo este último portador de AR. A idade média dos pacientes com SS secundária foi de 44,2 anos; com médias de 41,4 anos (variando de 26 a 66) no grupo com LES e de 49,3 anos nos pacientes cuja patologia de base era a AR (variando de 27 a 79).

Na população estudada, 35,2% dos pacientes (n=18) possuíam anticorpos anti-Ro e 14,75% (n=9) anti-La. Comparando-se a população de SS com LES e com AR obtivemos os dados apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Características da população de Síndrome de Sjögren secundária estudada

	LES (n= 40)	AR (n=22)
Anti-Ro	16 de 30 (41,2%)	3 de 21 (14,2%)
Anti-La	8 de 39 (20,5%)	1 de 22 (4,5%)
Secura oral subjetiva	37 (92,5%)	21 (95,4%)
Secura ocular subjetiva	35 (87,5%)	22 (100%)
Secura ocular objetiva (But,Shirmer e/ou Rosa Bengala)	38 de 38 (100%)	16 de 18 (88,8%)
Biópsia positiva de glândula salivar	24 de 34 (70,5%)	16 de 19 (84,2%)

* Teste de Fisher

** Teste de Qui-Quadrado

Em relação à frequência dos achados de SS nos indivíduos com AR e LES, as queixas subjetivas de secura oral foram as mais frequentes, encontradas em 58 pacientes (93,55%) e os achados subjetivos de secura ocular em 57 (91,94%). Achados objetivos de olho seco foram observados em 56 dos 58 indivíduos pesquisados: a instabilidade do filme lacrimal pelo tempo de ruptura parcial foi encontrada em 37 pacientes;

seguida pela insuficiência de produção lacrimal detectada pelo teste de *Schirmer* em 31 e achados de coloração por Rosa Bengala positiva em 29. A biópsia de glândula salivar foi positiva para sialoadenite em 81,13% dos 53 casos (n= 43) em que foi pesquisada, sendo o achado menos freqüente dentre os pesquisados. A frequência dos achados oculares objetivos em cada grupo de pacientes pode ser observada na Tabela 2.

Tabela 2 – Frequência de achados oculares objetivos no diagnóstico de SS secundária à AR e LES

	LES (n=40)	AR (n=22)	p
Teste de Schirmer	18 de 31 (58,1%)	13 de 18 (72,2%)	0,37 *
Coloração por Rosa Bengala 1%	18 de 32 (56,25%)	11 de 18 (61,1%)	0,11**
Tempo de ruptura parcial	22 de 32 (68,75%)	15 de 18 (83,3%)	0,32*

* Teste de *Fisher*
 ** Teste de Qui-Quadrado

A idade média de diagnóstico do LES como doença de base foi de 35 ± 9,2 anos (variando de 20 a 58 anos) nos pacientes com SS secundário ao LES e de 40,8 ± 12,03 anos (variando de 18 a 67 anos) em pacientes com AR como patologia de base, com p<0,04 (teste de Mann Whitney).

nóstico de SS, os indivíduos afetados por LES tiveram uma média de 81,2 ± 55,9 meses (variando de 8 a 288 meses), enquanto os indivíduos com AR tiveram uma média de 104,7 ± 55,82 meses (variando de 12 a 228 meses), com p<0,19 (teste de *Mann Whitney*). Estes valores estão representados nos Gráficos 1 e 2.

Em relação ao tempo da doença (LES ou AR) até diag-

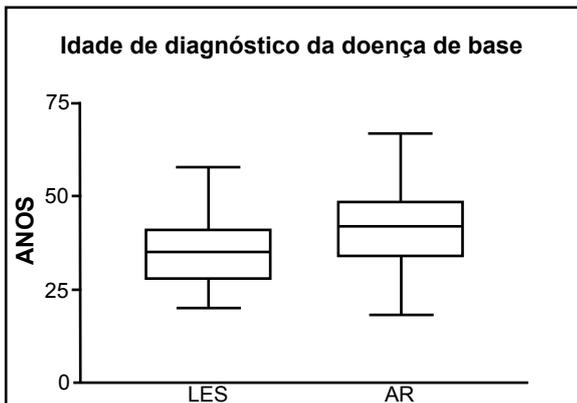


Gráfico 1 – Idade de diagnóstico da doença de base em pacientes com SS secundário. (SS=Síndrome de Sjögren, AR=Artrite Reumatóide, LES=Lúpus Eritematoso Sistêmico)

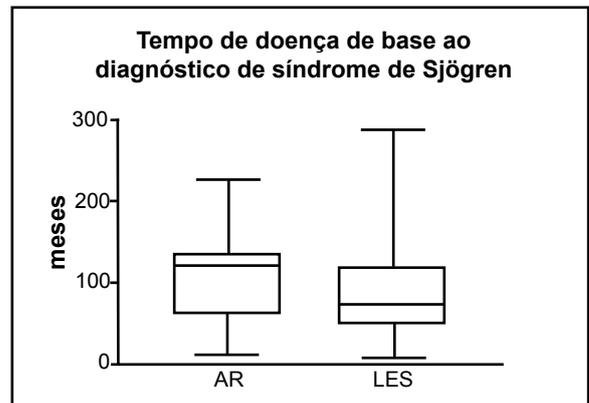


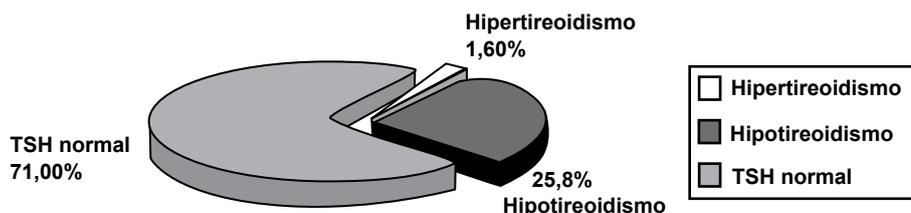
Gráfico 2 – Tempo de doença de base ao diagnóstico de SS secundária a AR e LES. (SS=Síndrome de Sjögren, AR=Artrite Reumatóide, LES=Lúpus Eritematoso Sistêmico)

b) Estudo da função tireoidiana na população de SS Secundário

Dos pacientes com SS secundário estudados, 17 tiveram dosagens de TSH sérico com valores alterados. Um indivíduo teve valores de TSH sérico suprimidos e os demais

tiveram valores aumentados. Existiam, portanto dezesseis casos de hipotireoidismo (25,8%) e um de hipertireoidismo (1,6%) (Gráfico 3). O hipotireoidismo, assim como o hipertireoidismo, foi diagnosticado bioquimicamente a partir das dosagens laboratoriais de TSH sérico.

Gráfico 3: Função tireoidiana na população de SS secundário

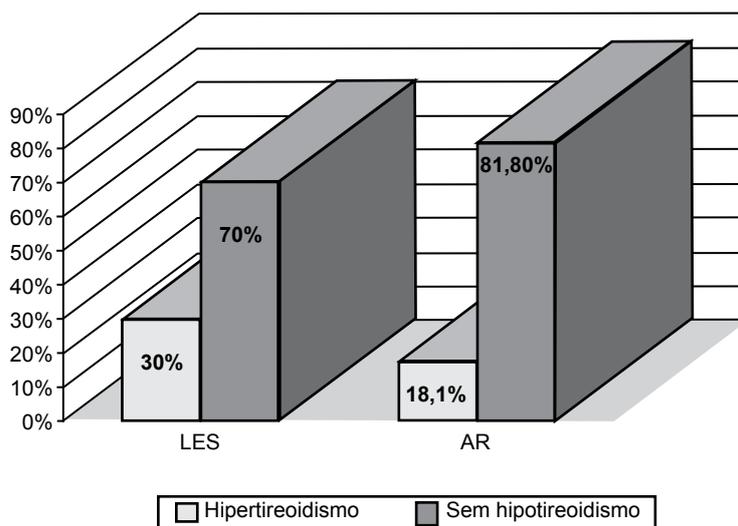


A prevalência de hipotireoidismo nos pacientes com LES foi de 30% (n=12) e de 18,1% nos indivíduos com AR (n=4) com p=0,37 (teste de *Fisher*) (Gráfico 4). Esses dados mostram que, pacientes com LES e SS secundário tinham mais

hipotireoidismo que os pacientes com AR e SS, apesar deste dado, não ser estatisticamente significativo.

Três pacientes com SS secundária ao LES possuíam doença tireoidiana e anticorpos anticardiolipina IgG. Uma des-

Gráfico 4: Prevalência de hipotireodismo em SS secundário



(SS=Síndrome de Sjögren, LES = Lúpus Eritematoso Sistemático, AR= Artrite Reumatóide)

tas pacientes tinha história de abortamento prévio.

Quatro de nove pacientes com hipotireoidismo e SS secundária ao LES que tinham pesquisa de anticorpos anti-tireoidianos eram positivas para anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO) ou anti-tireoglobulina (anti-TG). A distribuição desses anticorpos foi: uma paciente tinha anti-TPO, uma paciente tinha anti-TG e duas tinham ambos. Um indivíduo com hipotireoidismo e SS associado à AR tinha pesquisa para estes anticorpos, sendo este paciente positivo para ambos.

c) Estudo da prevalência dos Anticorpos Antifosfolípides na população de SS secundário.

A prevalência dos anticorpos anticardiolipina (ACA) nos pacientes com SS secundária ao LES e AR foi de 10 pacientes (17,21%) com pelo menos um dos subtipos positivos. Destes dez, oito eram portadores de LES (20%) e dois tinham AR (11,1%). Seis pacientes (10,3%) possuíam somente anticorpos

ACA IgG; dois (3,45%) apresentavam somente o subtipo IgM e dois (3,45%) tinham ambos. Somente dois desses pacientes possuíam hipotireoidismo e, em ambos, o anticorpo era do tipo IgG. Estes dados estão listados na Tabela 3. É importante salientar que desta análise foram excluídos quatro pacientes portadores de AR que não possuíam pesquisa de anticorpos anticardiolipina (n= 58, sendo 40 com LES e 18 com AR).

Duas das oito pacientes com SS secundária ao LES e anticorpos anticardiolipina possuíam história de abortamentos de repetição. Uma delas possuía anticorpos do subtipo IgG e outra IgG e IgM. Das pacientes com SS secundária à AR e anticorpos anticardiolipina, nenhuma teve abortamentos de repetição.

Não foram detectados anticorpos lúpus anticoagulante (LAC) em nenhum dos 19 pacientes em que foram pesquisados. Destes, 18 eram portadores de SS secundária ao LES e 1 à AR.

Tabela 3 – Prevalência dos Anticorpos Antifosfolípides em pacientes com SS secundário à AR e LES

	Com hipotireoidismo	Sem hipotireoidismo	p
Total de pacientes com algum ACA positivo	2	8	0.69*
Total de pacientes com LES com algum ACA positivo	2	6	0.66*
Total de pacientes com AR com algum ACA positivo	0	2	1.0000*

* Teste de Fisher. (SS= Síndrome de Sjögren, AR = Artrite Reumatóide, LES= Lupus Eritematoso Sistemático). ACA anticorpo anticardiolipina

DISCUSSÃO

A coorte do presente estudo é caracterizada por 252 mulheres com LES e por 261 mulheres e 1 homem com AR. Essa proporção é concordante com a literatura, já que normalmente o sexo feminino é o mais acometido por ambas as patologias, sendo a frequência de homens maior na AR do que no LES(4).

A idade média ao diagnóstico de SS secundária foi de 44,2 anos, idade esta menor que a de um grupo de pacientes de outro estudo que desenvolveu SS primário -53 anos-(4). Além disso, o aparecimento de SS nos pacientes com LES foi mais precoce do que nos pacientes com AR (41,4 vs. 49,3 anos), com $p= 0,043$ (Mann Whitney).

A análise dos dados acima demonstra que, no presente estudo, as características demográficas da SS secundária foram semelhantes às coortes de outros estudos que analisaram pacientes com SS primário(1). Nesta análise deve-se levar em consideração a situação secundária da doença em estudo, na qual influem fatores próprios da doença de base os quais devem ter contribuído para esta diferença.

Indivíduos com SS secundária ao LES têm a doença de base de aparecimento mais precoce, sugerindo uma semelhança com a epidemiologia do próprio lúpus(4). O tempo de doença para diagnóstico de SS secundária foi semelhante nos grupos de pacientes com AR e com LES.

Os pacientes com LES e SS secundária tiveram um

índice maior de fator anti-Ro, e fator anti-La, quando comparado aos pacientes com AR, embora este dado não fosse estatisticamente significativo. Sorologicamente, nossos pacientes com SS secundária não eram similares a outras coortes de pacientes com SS primária quanto à positividade de anticorpos anti-Ro e anti-La. No nosso estudo, 35,48% dos pacientes possuíam fator anti-Ro positivo, em comparação com 56% dos pacientes de SS primária de um estudo retrospectivo de *Lazarus e Isenberg* (1). Neste mesmo estudo 40% dos pacientes com SS primária tiveram anticorpos anti-La positivos, enquanto em nossa coorte foi de 22,5%(1). Não existem dados na literatura referentes à presença destes auto-anticorpos na forma secundária da doença, sendo o presente estudo pioneiro neste aspecto.

No que se refere a um dos objetivos principais deste trabalho, ou seja, a análise da possível associação entre doenças auto-imunes, observamos que dos 62 pacientes portadores de SS secundária analisados, 17 (27,4%) tinham alguma disfunção tireoidiana, o que pode ser considerado uma porcentagem relativamente alta. Este dado foi concordante com dados da literatura que afirmam que esta associação é comum, com taxas de desordens tireoidianas variando de 10% a 30% em pacientes com SS primário(1).

Como foi observado, houve uma prevalência maior de hipotireoidismo sobre hipertireoidismo; dado também concordante com um estudo onde foram analisados 114 pacientes com SS primária sendo que, destes, 14% desenvolveram hipotireoidismo e 2% hipertireoidismo(1). É importante salientar que a dosagem de TSH sérico é feita de rotina no Serviço onde foi realizado o presente estudo, uma vez que a associação de doenças de auto-imunidade, como já se sabe, é muito freqüente(2). Além disso, os sintomas de fadiga e cansaço são muito comuns às doenças reumáticas e tireoidianas, o que torna importante a busca ativa desta associação(1,2,3,4).

Na nossa amostra de pacientes com SS secundária, 10 tinham anticorpos antifosfolípides, todos do tipo anticardiolipina (IgG ou IgM). Oito destas pacientes eram portadoras de LES. Destas, duas tinham história de abortos de repetição; sendo que uma delas possuía anticorpos anticardiolipina do subtipo IgG e outra apresentava positividade para IgG e IgM. Isso é relevante à medida que um estudo demonstrou que a presença dos dois anticorpos concomitantemente parece aumentar a freqüência de perdas gestacionais espontâneas(4).

Nenhum dos dois pacientes com SS secundária à AR e anticorpos anticardiolipina positivos tiveram abortamentos de repetição. Apesar das duas pacientes com LES e abortamentos representarem 20% dos indivíduos analisados no estudo que possuíam SS e anticorpos anticardiolipina, esta porcentagem não pode ser usada como referencial comparativo com outros estudos devido ao tamanho reduzido da amostra.

A freqüência de anticorpos anticardiolipina encontrada no presente estudo discorda com os resultados de *Lazarus e Isenberg*,(1) que encontraram somente 2 pacientes com esses anticorpos dentre 114 (1,75%) indivíduos com SS primária. Além disso, os pacientes do estudo mencionado não tinham clínica de Síndrome de anticorpos antifosfolípides.

Quando relacionamos doença tireoidiana e a presença de anticorpos no nosso estudo, somente 3 pacientes tinham doença tireoidiana e anticorpos antifosfolípides associados. Essas três pacientes tinham SS secundária ao LES e o anticorpo era anticardiolipina do tipo IgG. Destas pacientes, uma tinha história de abortamento prévio.

Apenas parte dos indivíduos que tinham hipotireoidismo, tinha também anticorpos anti-tireóide (44%). Lembrando que a presença de auto-anticorpos anti-tireóide costuma girar em torno de 95% em casos de tireoidites imunologicamente mediadas(6), esta porção é inferior a esperada, caso se tratasse simplesmente de uma associação de doenças auto-imunes.

Dentro de nossas hipóteses formuladas existia a possibilidade da existência de uma vasculopatia oclusiva

trombótica ocasionada pelo SAF que estaria gerando isquemia tecidual e a provável alteração tireoidiana. Todavia, os dados revelados neste estudo apontam no sentido oposto. Fica também difícil admitir somente a presença de doenças auto-imunes associadas para justificar este achado, dada a baixa prevalência de autoanticorpos antitireóide. Como as doenças tireoidianas auto-imunes são multifatoriais, causadas pela interposição complexa de fatores genéticos, ambientais e constitucionais(1,2), uma outra hipótese que pode ser considerada como uma das causas de desordem tireoidiana em paciente com SS secundária seria a ocorrência de vasculite, comuns na presença de algumas doenças auto-imunes como em LES e AR(1,3,4).

Maiores estudos, com população de maior tamanho e, de preferência, incluindo análise histológica de glândula tireoidiana são necessários para esclarecer a etiologia da disfunção desta glândula em pacientes com SS secundário.

CONCLUSÃO:

O presente estudo conclui que:

1. Do ponto de vista demográfico (idade e sexo) os nossos pacientes com SS secundária são semelhantes aos da literatura com SS primária;
2. Pacientes com LES e SS secundária são mais jovens do que os com AR e SS secundária;
3. A freqüência de pacientes com SS secundária à AR e LES com hipotireoidismo foi de 25,8 %;
4. Existem anticorpos antifosfolípides em 25% dos pacientes com hipotireoidismo e SS secundário ao LES, mas em nenhum paciente com SS secundária à AR.
5. Não existe associação significativa entre ocorrência de anticorpos antifosfolípides e hipotireoidismo em pacientes com SS secundária à AR e LES.

Referências

- 1- Lazarus, M N; Isenberg, D A. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with primary Sjogren's syndrome. **Annals of the Rheumatic Diseases**. 2005 BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism, vol.64(7), July 2005, p.1062-1064.
- 2- Greenspan, F. S.; Stewler, G. J.; A Glândula Tireóide. **Endocrinologia Básica & Clínica**, 5ª Edição, 2003; Capítulo 7, p.142-194.
- 3- Ramos-Casals, M.; Brito-Zerón, P.; Font, J. The Overlap of Sjögren's Syndrome with Other Systemic Autoimmune Diseases. **Seminars in Arthritis and Rheumatism** 2007, vol.36, Issue 4, p.246-255.
- 4- Skare, T. L. Lupus Eritematoso Sistêmico. In: Skare T L. **Reumatologia – Princípios e Prática**. 1ª Edição, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1999; p.134-155.
- 5- Skare, T. L. Vasculites. In: Skare T L. **Reumatologia – Princípios e Prática**. 1ª Edição, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1999; p.158-164.
- 6- Innocencio, R. M., Romaldini, J. H.; Ward, L. S. Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases. **Medicina** (B. Aires), mayo/jun. 2004, vol.64, no.3, p.227-230. ISSN 0025-7680.

Conflito de interesses: Nada a declarar

Endereço para correspondência:
Thelma L Skare
Rua João Alencar Guimarães,796
Curitiba - Paraná. CEP: 80.310-420

Recebido em 12-11-2007
Revisado em 26-11-2007
Aceito em 30-11-2007

ARTIGO ORIGINAL

PREVALÊNCIA DE OBESIDADE EM MULHERES IDOSAS PREVALENCE OF OBESITY IN ELDERLY WOMEN

MARESSA P. KRAUSE¹
TATIANE HALLAGE²
CRISTIANE P. MICULIS²
MIRNALUCI P.R. GAMA³
SERGIO G. DA SILVA²

Descritores: Aumento de peso; Prevalência; Índice de massa corporal
Keywords: Weight Gain; Prevalence; Body Mass Index

Resumo

Objetivo: Verificar a prevalência de obesidade geral e abdominal em mulheres idosas residentes em Curitiba-PR. **Métodos:** A amostra foi constituída por 1.040 participantes. A adiposidade geral e abdominal foi estimada através do índice de massa corporal e da circunferência de cintura, respectivamente. Os valores descritivos – média, desvio padrão e frequência relativa – foram analisados pelo teste one-way ANOVA, *post hoc* Tukey, e *Chi-square*. **Resultados:** A prevalência de obesidade geral demonstrou uma variabilidade similar à obesidade abdominal. Entretanto, somente as frequências relativas da obesidade abdominal diferiram significativamente entre os distritos da cidade ($\chi^2= 21,78$, $p<0,05$). **Conclusão:** A maior prevalência de obesidade foi encontrada nos distritos sanitários classificados como de baixo nível sócio econômico (NSE) demonstrando uma relação inversa entre o NSE e a obesidade entre mulheres idosas de Curitiba. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 789-793.**

Abstract

Purpose: To verify the prevalence of general and abdominal obesity in elderly women residents in Curitiba-PR. **Methods:** The sample was composed of 1.040 participants. General and abdominal adiposity were estimated by body mass index and waist circumference, respectively. Descriptive data – mean, standard deviation and relative frequency – were analyzed using a one-way ANOVA, *post hoc* Tukey, and *Chi-square* tests. **Results:** General obesity and abdominal obesity's incidence showed a similar variability. However, only relative frequencies of abdominal obesity were significantly different among the city's districts ($\chi^2= 21.78$, $p<0.05$). **Conclusions:** Our findings showed a higher prevalence of abdominal obesity in the districts of lower socioeconomic level demonstrating an inverse relationship between socioeconomic level and obesity in the elderly women of Curitiba. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 789-793.**

INTRODUÇÃO

A transição do perfil epidemiológico brasileiro tornou as doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) alvo de diversos estudos, principalmente em indivíduos de idade mais avançada, onde esses quadros clínicos são comumente encontrados(1,2). Um dos fatores considerados como responsáveis pelo desenvolvimento de diversas DCNT é o acúmulo excessivo da adiposidade corporal(3,4), caracterizada como obesidade, que se tornou uma epidemia em diversos países(5,6).

A alta prevalência de obesidade tem sido alvo das políticas atuais de saúde pública, pois tanto a obesidade corporal

geral (avaliada pelo índice de massa corporal $\geq 30,0$ kg/m²) como a abdominal (avaliada pela circunferência de cintura $\geq 88,0$ cm) associam-se com a ocorrência de diversas DCNT (7,8,9,10,11,12).

Os gastos com o tratamento das DCNT podem afetar tanto o sistema público de saúde como o orçamento familiar (13,14), demonstrando a importância da prevenção primária a fim de minimizar a ocorrência dessas patologias e suas consequências(11).

Dessa forma, a determinação da prevalência da obesidade pode colaborar na identificação das principais áreas geográficas de ocorrência desses quadros e auxiliar em futuras estratégias de saúde pública. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi verificar a prevalência de obesidade geral e abdominal em mulheres idosas residentes em Curitiba-PR.

MATERIAL E MÉTODOS

O delineamento da pesquisa é caracterizado como estudo observacional e transversal. A coleta de dados foi realizada no período compreendido entre abril a julho de 2006.

População e Amostra

Com o intuito de realizar uma seleção de amostra estratificada e randomizada pelos grupos comunitários cadastrados em cada distrito sanitário, as seguintes etapas foram realizadas:

1. Cadastro dos grupos comunitários existentes no município Curitiba, Paraná; obtido mediante parceria com instituições que promovem atividades recreacionais para a população do respectivo distrito sanitário;
2. Mapeamento de todos os grupos cadastrados nos oito distritos sanitários do município;
3. Alocação aleatória simples dos grupos que seriam convidados a participar da pesquisa, por distrito sanitário;
4. Visita ao grupo, explicação dos procedimentos da pesquisa, e convite à participação voluntária no estudo, tanto para os indivíduos pertencentes ao respectivo grupo comunitário, como também extensão deste convite a familiares e amigos próximos(15).

Depois de realizado o procedimento de seleção amostral, descrito acima, o cronograma para a coleta de dados foi determinado. A amostra foi constituída de 1.040 mulheres que estivessem, na data da coleta, com idade cronológica superior ou igual a 60 anos.

Após detalhado esclarecimento sobre os propósitos dessa investigação, procedimentos utilizados, benefícios e possíveis riscos atrelados, os participantes assinaram o termo de consentimento, condicionando sua participação de modo voluntário. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética do Setor de Ciências Biológicas da

¹School of Education - Center for Exercise Health Fitness Research University of Pittsburgh. Pittsburgh, PA, USA

²Centro de Pesquisa em Exercício e Esporte - Universidade Federal do Paraná. Curitiba - PR

³Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - Disciplina de Endocrinologia e Metabologia - Faculdade Evangélica do Paraná.

Email: mpk19@pitt.edu

Universidade Federal do Paraná, conforme as normas estabelecidas na Declaração de Helsinki e na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos.

Instrumentos e Materiais

Com o objetivo de evitar a influência de variações circadianas, todas as avaliações foram realizadas num mesmo período do dia (entre 08:00 e 10:00 horas). Além disso, os indivíduos participantes foram instruídos a não realizar atividade física vigorosa no dia anterior, como também a não ingerir alimento por um período de duas horas antecedentes ao seu início. As avaliações foram realizadas no Departamento de Educação Física – Laboratório de Fisiologia do Centro de Pesquisa em Exercício e Esporte, da Universidade Federal do Paraná.

As variáveis antropométricas foram obtidas conforme os procedimentos propostos por *Lohman et al*(16). Para a determinação da estatura corporal (EST, centímetros), o indivíduo avaliado deveria permanecer em posição ortostática com os pés unidos, descalços, utilizando o mínimo possível de roupas. Além disso, deveria manter-se em apnéia inspiratória e com a cabeça orientada em 90° conforme plano de *Frankfort*, tendo as superfícies do calcanhar, cintura pélvica, cintura escapular e região occipital em contato com o estadiômetro (*SANNY*, modelo *STANDARD*, precisão de 0,1 cm), o qual se encontrava fixado à parede. A massa corporal (MC, quilogramas) foi mensurada com o indivíduo avaliado permanecendo em posição ortostática, descalço, e trajando o mínimo possível de roupas. A massa corporal deveria permanecer igualmente distribuída entre os membros inferiores durante a permanência na plataforma da balança (TOLEDO, modelo 2096 PP; precisão de 0,1 kg). O índice de massa corporal (IMC) foi obtido mediante a utilização do quociente massa corporal/estatura², onde o valor da MC é expresso em kg e o de EST em cm² conforme Organização Mundial de Saúde –OMS–(17). A circunferência de cintura (CC, centímetros) foi mensurada no ponto médio entre a crista ilíaca e face externa da última costela. Como instrumento de medida foi utilizado uma fita antropométrica inelástica (precisão de 0,1 centímetros).

Preconizando evitar as variações inter-avaliadores, a avaliação de cada variável antropométrica (estatura, massa corporal e circunferência de cintura) foi realizada pelo mesmo avaliador, previamente treinado, em todos os indivíduos.

O nível socioeconômico foi obtido por meio de entrevista utilizando-se o Critério de Classificação Econômica Brasil(18), realizada por um avaliador previamente treinado.

A obesidade corporal geral e abdominal foi classificada utilizando-se os pontos de corte propostos para o IMC ($\geq 30,0$ kg/m²) e para a CC ($\geq 88,0$ cm) segundo a OMS(17) e *Lean et al*(19), respectivamente.

Análise Estatística

A normalidade da distribuição das variáveis foi determinada a partir do teste *Kolmogorov Smirnov*. Foram aplicadas medidas de tendência central e variabilidade para a análise descritiva dos dados, as quais foram analisadas pela análise de variância one-way ANOVA e post hoc *Tukey*. A frequência relativa foi analisada pelo teste do *Chi-square*.

A análise dos dados do presente estudo foi realizada mediante a utilização do *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, versão 13.0) for Windows.

RESULTADOS

Dentre as características descritivas da amostra (Tabela 1), verificou-se uma pequena variabilidade na idade média dos sujeitos entre os distritos sanitários, onde apenas os distritos Bairro Novo e Matriz demonstraram diferir dos demais. A amostra proveniente da região sul (distrito Bairro Novo) foi constituída de mulheres significativamente mais jovens quando comparadas aos demais distritos da cidade, com exceção apenas dos distritos Boqueirão e Pinheirinho. Por sua vez, a amostra proveniente da região central da cidade (distrito Matriz) foi constituída por indivíduos de idade mais avançada, contudo, a média da idade apenas apresentou diferenças significantes de três outros distritos – Boqueirão, Pinheirinho e Portão. Além disso, o distrito Matriz apresentou o nível socioeconômico (NSE) mais elevado de toda a cidade (Figura 1).

A média dos indicadores de adiposidade geral (índice de massa corporal – IMC) e abdominal (circunferência de cintura – CC) (Tabela 1) demonstrou que o IMC não apresentou variabilidade estatisticamente significativa entre os distritos da cidade. A média do IMC indica a condição de sobrepeso generalizado em todos os distritos, com exceção do distrito Bairro Novo no qual indica obesidade geral. Por sua vez, a obesidade abdominal está presente nos distritos: Bairro Novo, Boa Vista e Santa Felicidade. Contudo, apenas a média da CC encontrada nas mulheres idosas pertencentes ao distrito Bairro Novo demonstrou diferenças significativas nos distritos Cajuru, Pinheirinho e Portão.

A maior prevalência de obesidade geral encontra-se no distrito Bairro Novo atingindo 40-50% do total amostral (Figura 2). Por outro lado, a menor prevalência (25-30%) foi encontrada no distrito Pinheirinho. Contudo, essas diferenças não apresentaram significância estatística. A prevalência de obesidade abdominal demonstrou uma variabilidade similar à obesidade geral. Entretanto, as frequências relativas diferiram significativamente entre os distritos ($\chi^2 = 21,78$, $p < 0,05$), sendo encontrada a maior prevalência de obesidade abdominal (50-55%) nos distritos Bairro Novo e Boa Vista, enquanto que o distrito Pinheirinho apresentou a menor prevalência (30-35%).

Tabela 1. Característica descritiva da amostra – média e desvio padrão (em parênteses).

Distrito	1	2	3	4	5	6	7	8
Idade (anos)	5,52 (4,2)	70,2* (6,1)	68,3† (6,3)	69,4* (6,5)	71,7* (6,3)	68,1† (5,0)	69,4*† (5,9)	69,9* (5,7)
NSE (pontos)	11,5† (3,6)	13,1† (4,1)	13,8† (4,1)	13,1† (4,5)	16,1 (5,0)	12,7† (3,9)	13,5† (4,4)	13,3† (4,7)
IMC (kg/m²)	30,6 (4,8)	28,7 (5,1)	28,7 (4,5)	28,5 (4,1)	28,7 (5,6)	27,8 (4,2)	28,3 (4,7)	28,3 (4,8)
CC (cm)	94,0 (10,4)	88,3 (11,3)	87,8 (10,1)	85,5* (8,5)	87,8 (12,3)	84,0* (9,5)	86,5* (9,5)	88,0 (10,9)

* diferente do Distrito Sanitário 1 ; †diferente da Distrito Sanitário 5; ($p < 0,05$).

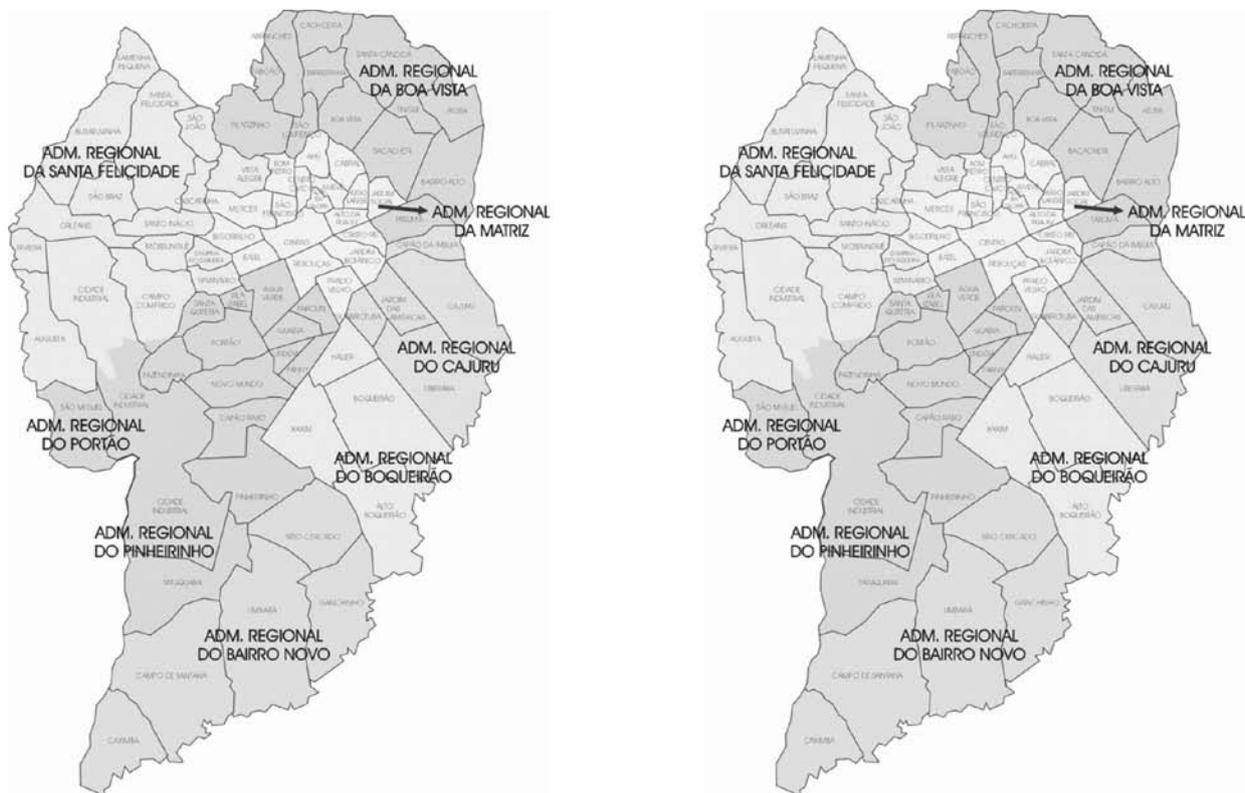


Figura 1: Nomenclatura e situação dos bairros estudados

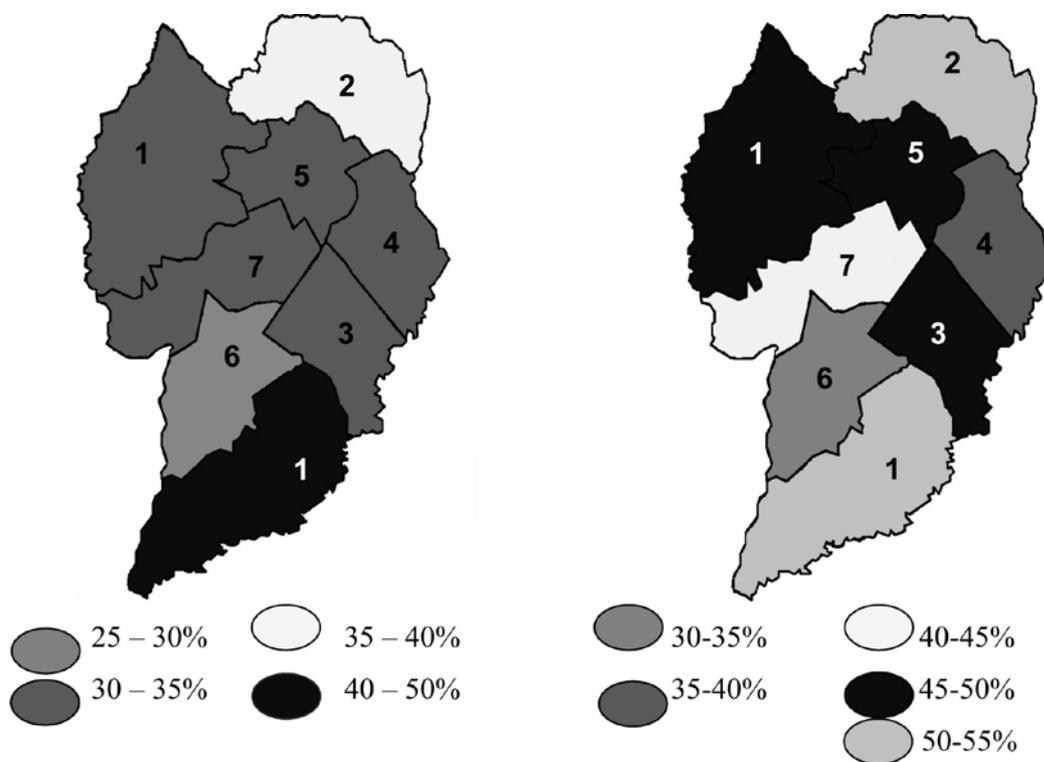


Figura 2: Prevalência de Obesidade Geral (esquerda) e Abdominal (direita) nos distritos estudados

DISCUSSÃO

A transição do perfil epidemiológico brasileiro tem sido caracterizada pelo aumento progressivo da prevalência tanto da obesidade geral como abdominal(20) e das doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT)(21), principalmente entre as mulheres(22).

Atualmente, a obesidade abdominal ($CC \geq 88,0\text{cm}$), segundo o National Education Cholesterol Program (NECP) é considerada mais relevante para o diagnóstico dos indivíduos com maior risco para DCNT do que a obesidade geral, pois o excesso de adiposidade central se associa fortemente ao desenvolvimento de distúrbios cardiovasculares e metabólicos(23,24,25,26). Sendo assim, a CC tem sido recomendada por organizações mundiais(17) e também por estudos nacionais(26,27) como uma ferramenta de fácil aplicabilidade e baixo custo operacional para auxiliar de forma eficaz na detecção desses indivíduos. Dessa forma, os resultados deste estudo relacionados à variabilidade (30-55%) da prevalência de obesidade abdominal indicam que esta condição, sabidamente prejudicial à saúde, deve ser considerada como alvo de futuras intervenções provenientes dos órgãos de saúde pública na cidade de Curitiba-PR.

As ações classificadas como de prevenção primária, que atuam diretamente nos fatores de risco relacionados às DCNT, têm sido alvo das políticas de saúde pública com o objetivo de minimizar a abrangência destas morbidades(11,14). Estudos em uma amostra representativa com 14,924 adultos de ambos os sexos mostrou que apenas a obesidade abdominal, estimada pela CC, (excluindo o IMC), é preditora do risco para hipertensão, diabetes, e dislipidemia(28,29,30). Similarmente, *Okosun et al*(8) demonstraram que a CC foi um preditor superior ao IMC para HAS e DM em homens e mulheres de origem africana. Além disso, estudos brasileiros também reportaram associações significantes da CC com essas patologias em mulheres de 20 a 60 anos(24,26).

Inúmeras pesquisas têm sugerido que a CC é uma ferramenta forte preditora para o risco de desenvolver hipertensão, diabetes, dislipidemias e doença cardiovascular do que o IMC (24,25,26,28,29,30,31). Além disso, a CC possui uma elevada associação ($r=0,76$; $p<0,0001$) com o conteúdo adiposo visceral especificamente em mulheres idosas(32).

De acordo com os resultados do presente estudo, a maior prevalência de obesidade foi encontrada nos distritos sanitários classificados como de baixo NSE segundo IPPUC-PR(33). Esses resultados são suportados por pesquisas recentes que demonstraram que a prevalência de obesidade pode diferir de acordo com o NSE(34,35). Além disso, outros estudos que examinaram a associação entre NSE e morbidades, sugeriram que a prevalência de DCNT, de mortalidade e de hospitalização são maiores na população de baixa renda(35,36,37,38).

LIMITAÇÃO DO ESTUDO

A principal limitação deste estudo consiste em sua característica transversal, impossibilitando que os resultados encontrados evidenciem causalidade nos indivíduos avaliados.

CONCLUSÃO

Nossos resultados demonstraram uma elevada prevalência de obesidade abdominal em mulheres idosas na cidade de Curitiba-PR, destacando-se os distritos sanitários de baixa renda. Sugere-se que novas estratégias que envolvam ações de prevenção primária e secundária sejam desenvolvidas nestes locais, com a intenção de minimizar gastos futuros do orçamento familiar assim como do sistema público de saúde com o tratamento de morbidades associadas à obesidade que podem resultar em quadros severos de incapacidade física e funcional destas mulheres idosas.

Referências

- 1-Camarano AA. O envelhecimento da população brasileira: uma contribuição demográfica. **Instituto de Pesquisa e Estatística Aplicada** 2002; 1-97.
- 2-Popkin BM. Global nutrition dynamics: the world is shifting rapidly toward a diet linked with noncommunicable diseases. **Am J Clin Nutr** 2006; 84(2): 289-98.
- 3-Pi-Sunyer FX. National Institutes of Health Technology Assessment Conference: Medical hazards of obesity. **Ann Intern Med** 1993; 119 (7Suppl): 655-60.
- 4-Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. **JAMA** 1999; 282(16): 1523-29.
- 5-Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. The Disease Burden Associated With Overweight and Obesity. **JAMA** 2002; 288(14): 1723-27.
- 6-Kennedy RL, Chokkalingham K, Srinivasan R. Obesity in the elderly: who should we be treating, and why, and how? **Curr Opin Clin Nutr Metab Care** 2004; 7: 3-9.
- 7-Costa RS, Sichieri R. Relação entre sobrepeso, adiposidade e distribuição de gordura com a pressão arterial de adolescentes no município do Rio de Janeiro. **Rev Bras Epidemiol** 1998; 1(3): 268-73.
- 8-Okosun IS, Cooper RS, Rotimi CN, Osotimehin B, Forrester T. Association of waist circumference with risk of hypertension and type 2 diabetes in Nigerians, Jamaicans and African-American. **Diabetes Care** 1998; 21: 1836-42.
- 9-Berber A, Gómez-Santos R, Fanghanel G, Sánchez-Reyes L. Anthropometric indexes in the prediction of type 2 diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia in a Mexican population. **Int J Obesity** 2001; 25: 1794-9.
- 10-Guagnano MT, Ballone E, Colagrande V, Della Vecchia R, Manigrasso MR, Merlitti D, et al. Large waist circumference and risk of hypertension. **Int J Obes** 2001; 25: 1360-4.
- 11-Doll S, Paccaud F, Bovet P, Burnier M, Wietlisbach. Body mass index, abdominal adiposity and blood pressure: consistency of their association across developing and developed countries. **Int J Obes** 2002; 26: 48-57.
- 12-Afonso FM, Sichieri R. Associação do índice de massa corporal e da relação cintura/quadril com hospitalizações em adultos do município do Rio de Janeiro, RJ. **Rev Bras Epidemiol** 2002; 5(2): 153-63.
- 13-Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - **IBGE**. Estudos e Pesquisas: Informação demográfica e socioeconômica. Perfil dos idosos responsáveis pelos domicílios no Brasil 2000. Rio de Janeiro 2002; 9: 1-97.
- 14-Lima-Costa MF, Barreto SM, Giatti L. Condições de saúde, capacidade funcional, uso de serviços de saúde e gastos com medicamentos da população idosa brasileira: um estudo descritivo baseado na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. **Cad Saude Publica** 2003; 19(3): 735-43.
- 15-Krause MP. Características Morfo-funcionais de mulheres idosas residentes em Curitiba-PR. [dissertacao de mestrado]. Curitiba-PR: Universidade Federal do Parana; 2006.
- 16-Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. **Human Kinetics Books**, Champaign: Illinois; 1988.
- 17-World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation. **WHO Technical Report Series** 2000; 894: 1-253.
- 18-Instituto Nacional de Opinião Pública. Critério de Classificação Econômica Brasil - **Bases no Levantamento Sócio Econômico** 2000. Disponível em <http://www.anep.gov.br> Acesso em Junho de 2004.
- 19-Lean MEJ, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. **BMJ** 1995; 311: 158-61.
- 20-Batista Filho M, Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. **Cad Saude Publica** 2003; 19(Sup. 1):S181-S191, 2003.
- 21-Caramelli B, Fornari LS, Monachini M, Ballas D, Fachini NR, Mansur AP, et al. Secular trends in a population with ischemic heart disease admitted to the Instituto do Coração in São Paulo. **Arq Bras Cardiol** 2003; 81(4): 369-74.

- 22- Mondini L, Monteiro CA. Relevância epidemiológica da desnutrição e da obesidade em distintas classes sociais: métodos de estudo e aplicação à população brasileira. **Rev Bras Epidemiol** 1998; 1(1): 28-39.
- 23- Rexrode RM, Carey VJ, Hennekens CH, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. **JAMA** 1998; 280: 1843-8.
- 24- Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harris TB, Katsiaras A, Kritchevsky SB, Simonsick EM, et al. Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. **Arch Intern Med** 2005; 165: 777-83.
- 25- Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. **Am J Clin Nutr** 2005; 81: 555-63.
- 26- Silva JLT, Barbosa DS, Oliveira JÁ, Guedes DP. Distribuição centrípeta da gordura corporal, sobrepeso e aptidão cardiorespiratória: associação com sensibilidade insulínica e alterações metabólicas. **Arq Bras Endocrinol Metabol** 2006; 50(6): 1034-40.
- 27- Velásquez-Meléndez G, Kac G, Valente JG, Tavares R, Silva CQ, Garcia ES. Evaluation of waist circumference to predict general obesity and arterial hypertension in women in greater metropolitan Belo Horizonte, Brazil. **Cad Saude Publica** 2002; 18(3): 765-771.
- 28- Després J-P, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. **Arteriosclerosis** 1990; 10: 497-511.
- 29- Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB, Kotler DP, Ross R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. **Am J Clin Nutr** 2002; 75: 683-8.
- 30- Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity related health risk. **Am J Clin Nutr** 2004; 79: 379-84.
- 31- Fujimoto WY, Bergstrom RW, Bokyo EJ, Chen KW, Leonetti DL, Morris LN, et al. Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. **Diabetes Care** 1999; 22: 1808-12.
- 32- Sorti KL, Brach JS, FitzGerald SJ, Bunker CH, Kriska AM. Relationships among body composition measures in community-dwelling older women. **Obes Res** 2006; 14: 244-51.
- 33- Instituto de Pesquisa e Planejamento Urbano de Curitiba (IPPUC). Curitiba em Dados. Acessado 28-11-2007. www.ippucnet.ippuc.org.br/Bancodedados/Curitibaemdados.
- 34- Paeratakul S, Lovejoy JC, Ryan DH, BrayGA. The relation of gender, race and socioeconomic status to obesity and obesity comorbidities in a sample of US adults. **Int J Obes** 2002; 26: 1205-10.
- 35- Teichmann L, Olinto MTA, Dias-da-Costa JS, Ziegler D. Fatores de risco associados ao sobrepeso e obesidade em mulheres de São Leopoldo, RS. **Rev Bras Epidemiol** 2006; 9(3): 360-73.
- 36- Hartmann M, Dias-da-Costa JS, Olinto MTA, Pattussi MP, Tramonini A. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados: um estudo de base populacional em mulheres no Sul do Brasil. **Cad Saude Publica** 2007; 23(8): 1857-66.
- 37- Bassuk SS, Berkman LF, Amick III BC. Socioeconomic status and mortality among the elderly: findings from four US communities. **Am J Epidemiol** 2002; 155: 520-33.
- 38- Droomers M, Westert GP. Do lower socioeconomic groups use more health services, because they suffer from more illnesses? **Eur J Pub Health** 2004; 14: 311-3.

Conflito de interesses : Nada a declarar

Endereço para correspondência:

Maressa P. Krause, MS
University of Pittsburgh
School of Education - Center for Exercise Health Fitness Research
Pittsburgh, PA, United States

Recebido em 05-12-2007

Aceito em 20-12-2007

ARTIGO ORIGINAL

VALOR PROGNÓSTICO DOS CRITÉRIOS DE OBESIDADE EM PACIENTES SUBMETIDOS À INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA TRATADOS EM CENTRO DE REFERÊNCIA

PROGNOSTIC VALUE OF OBESITY ANTHROPOMETRIC INDEXES IN PATIENTS UNDERGOING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS

JOSÉ CARLOS ESTIVAL TARASTCHUK*
RONALDO DA ROCHA LOURES BUENO*
PAULO MAURÍCIO PIÁ DE ANDRADE*
ÊNIO EDUARDO GUÉRIOS*
DEBORAH CRISTINA NERCOLINI*
JOÃO GUSTAVO GONGORA FERRAZ*

Descritores: Índices de massa corporal; Tecido adiposo; Coronariopatia
Keywords: Body Mass Index; Adipose Tissue; Coronary Disease

Resumo

Introdução: Não há critérios de obesidade específicos para a população brasileira. Os pontos de corte preconizados, para o sexo feminino/ masculino, sejam eles: circunferência abdominal (CA) >80/90 cm, relação cintura quadril (RCQ) >0,80/0,90, índice de conicidade (IC) >1,18/1,25, índice de massa corpórea (IMC) \geq 30; necessitam ser validados em nossa população como fatores prognósticos após intervenção coronária percutânea (ICP).

Objetivos: Verificar os pontos de corte de índices antropométricos da população estudada e compará-los à literatura, quanto à ocorrência de desfechos cardiológicos após ICP.

Material e Métodos: 308 pacientes, 61,92 \pm 11,06 anos, 60,7% homens, submetidos a ICP com *stent*. Após 6 meses, pesquisaram-se os desfechos: óbito, reintervenção por ICP ou cirurgia, exame não-invasivo alterado, IAM ou angina. Os pacientes foram divididos em: Grupo 1 (com desfechos, n=91) e Grupo 2 (sem desfechos, n=217). Para obtenção dos pontos de corte, foram construídas curvas ROC dos índices antropométricos versus desfechos.

Resultados: Nas mulheres, os pontos de corte encontrados foram: CA >102 cm, RCQ >0,93, IC >1,18, IMC \geq 24,53. Comparados com valores preconizados pela literatura, CA e RCQ obtidos nesta amostra ganharam em especificidade (76,83% X 31,71% e 43,9% X 7,32%) e IMC em sensibilidade (66,67% X 20,51%). Nos homens, os valores encontrados foram CA >102, RCQ >0,94, IC >1,24 e IMC \geq 24,98. Assim, CA e RCQ ganharam em especificidade (69,63% X 45,19% e 7,41% X 2,94%) e IMC e IC em sensibilidade (65,38% X 28,85% e 55,77% X 53,85%).

Conclusão: Os pontos de corte dos índices antropométricos que melhor se correlacionam com desfechos cardiológicos após ICP não coincidem com os da literatura. Nossos dados sugerem que, para valor prognóstico, devem ser estabelecidos limites específicos para cada população e patologia. **Endocrinol diabetes clín exp 2008; 794-801.**

Abstract

Background: There are no specific criteria in literature recommended for Brazilian population. Some female/male known cut off points are: waist circumference (WC) >80/90 cm, waist-to-hip ratio (WHR) >0,80/0,90, conicity index (CI) >1,18/1,25, body mass index (BMI) \geq 30. These cut off points need to be validated for Brazilian population as prognostic factors after percutaneous

coronary intervention (PCI).

Objectives: To verify cut off points of anthropometric indexes in this population and to compare them to literature values determining major adverse cardiac event (MACE) after PCI.

Methods: Three hundred and eight (308) patients (middle age 61,92 \pm 11,06 years old, being 60,7% men) undergoing successful PCI. Six months after the procedure, patients were contacted for clinical follow-up. MACE included death, acute myocardial infarction, cardiac surgery, reintervention or evidence of myocardial ischemia in a non-invasive test. Patients were divided into 2 groups: group 1 (with MACE, n=91, 29,5%), group 2 (without MACE, n= 217, 70,45%). In order to obtain cut off points, ROC curves were plotted based on anthropometric indexes and MACE.

Results: The cut off points obtained for women were: WC >102 cm, WHR > 0,93, CI > 1,18 and BMI \geq 24,53. Compared with literature values, WC and WHR obtained had more specificity (76,83% X 31,71% and 43,9% X 7,32%), BMI had more sensibility (66,67% X 20,51%). For men, the cut off points were: WC > 102 cm, WHR > 0,94, CI > 1,24 and BMI \geq 24,98. WC and WHR had more specificity (69,63% X 45,19% and 7,41% X 2,94%). BMI and CI had more sensibility (65,38% X 28,85% and 55,77% X 53,85%).

Conclusion: Cut off points of anthropometric indexes of this population sample that better correlates with MACE are different from the literature. Our results suggest that, for prognostic information, we need specific anthropometric cut off points for each population and disease. **Endocrinol diabetes clín exp 2008; 794-801.**

INTRODUÇÃO

A obesidade, doença que já atinge proporções epidêmicas em todo o mundo(1,2), apresenta estreita relação com morbimortalidade por doenças metabólicas ou cardiovasculares (3,4). Para estudo de obesidade, o índice antropométrico mais utilizado atualmente é o Índice de Massa Corpórea (IMC), que não define exatamente o local de depósito de gordura. Na verdade, esta distribuição de adiposidade aparenta ter importante significado clínico, uma vez que obesidade central tem sido associada a um maior risco cardiometabólico(1,5). Relação cintura-quadril (RCQ) e circunferência abdominal (CA) mostram-se mais associadas a eventos cardiovasculares - inclusive infarto agudo do miocárdio (IAM) e morte - independente do IMC e de outros fatores de risco relacionados(6,7).

Apesar da importância dos índices antropométricos de

*Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail:jestival@cardiol.br

obesidade central no prognóstico das doenças cardiovasculares, não há critérios de obesidade central específicos para nossa população⁸. Os valores de pontos de corte até agora utilizados para diagnóstico de obesidade central são derivados daqueles utilizados para diagnóstico de Síndrome Metabólica. Desta forma, de acordo com NCEP, consideram-se alterados valores de CA>102cm para homens e RCQ>88cm para mulheres(9). Mais recentemente, a Federação Internacional de Diabete preconizou, para a população brasileira valores que variam de 90 a 94cm(10). Estes valores, no entanto, têm sido questionados quanto a sua acurácia em definir obesidade central em algumas populações(11, 15). Não há, até o presente momento, publicações que definam o impacto da obesidade central no cenário da cardiologia intervencionista.

O objetivo deste trabalho é verificar os pontos de corte dos índices antropométricos da população estudada que melhor se correlacionam com desfechos após intervenção coronária percutânea (ICP) e compará-los aos da literatura quanto à ocorrência de desfechos após o procedimento.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudaram-se 308 pacientes, idade variando entre 61,92±11,06 anos (34 a 88 anos), 60,7% homens, submetidos, no período de maio de 2005 a setembro de 2006 à ICP com *stent* convencional, com sucesso. Para todos os participantes da pesquisa realizou-se anamnese habitual, com coleta de informações sobre fatores de risco para doença coronariana. Seguiu-se exame físico, com obtenção de peso e altura. IMC foi calculado pelo peso em quilogramas dividido pela altura em metros quadrados (kg/m²). Foi considerado como obesidade global valor ≥ 30 kg/m². A CA foi obtida estando o paciente com o mínimo de roupa possível, na distância média entre a última costela flutuante e a crista ilíaca. O quadril foi medido tendo como referência os trocânteres femorais. A RCQ foi determinada pela divisão da CA (cm) pela circunferência do quadril (cm). O índice de conicidade (IC) foi determinado através das medidas de peso, estatura e CA, utilizando-se a equação(17):

$$IC = \frac{\text{cintura cm}}{0,109 \times \sqrt{\text{peso corp (kg)}} \times \text{estatura (m)}}$$

As intervenções coronárias foram realizadas via artéria femoral com a técnica padrão baseada em consensos atuais(16). Os pacientes foram pré-tratados com dupla inibição plaquetária, tendo recebido AAS 100mg e ticlodipina 250mg, duas vezes ao dia, de início 48 horas antes ou clopidogrel 75mg (ao menos iniciado 24 horas antes do procedimento, uma vez ao dia ou em dose de ataque de 300mg, 6 horas antes do procedimento). Esta medicação foi mantida por 30 dias após a intervenção. Nenhum paciente recebeu inibidores da glicoproteína IIb/IIIa. Sucesso no procedimento foi definido como obtenção de estenose residual <30%, sem ocorrência de eventos clínicos maiores (óbito, IAM ou necessidade de cirurgia de emergência), durante fase hospitalar. Após 6 meses, os pacientes foram contactados, na busca dos seguintes desfechos: óbito, reintervenção por angioplastia transluminal coronária (ATC) ou cirurgia cardíaca vaso-relacionada, exame não-invasivo alterado, compatível com isquemia, IAM ou recorrência de angina. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – Paraná, conforme as normas estabelecidas na Declaração de Helsinki e na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Os pacientes foram divididos em: Grupo 1 (com desfechos, n=91) e Grupo 2 (sem desfechos, n=217). Para obtenção dos pontos de corte dos índices antropométricos dos pacientes deste trabalho (em cada sexo), foram construídas curvas ROC dos índices antropométricos *versus* ocorrência de desfechos. Os valores de pontos

de corte obtidos neste estudo foram comparados quanto à sensibilidade e especificidade com os valores preconizados na literatura. Para tanto, no sexo masculino e feminino, os índices antropométricos (IA) utilizados para esta comparação foram, respectivamente: CA >90/80cm(10), RCQ >0,90/0,80cm(10), IC >1,25/1,18(17) e IMC ≥30-(18) (este último para ambos os sexos). Para análise de variáveis dicotômicas foi utilizado Teste Exato de Fisher. Para variáveis contínuas, teste t de Student para amostras independentes, com exceção das variáveis lesão pré e pós, que foram analisadas com o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

RESULTADOS

Um total de 308 pacientes que realizaram implante de *stent* metálico, com sucesso, entre maio de 2005 e setembro de 2006, foram estudados. De acordo com a ocorrência de desfechos, foram divididos em: Grupo 1 (com desfechos, n=91; 29,5%) e Grupo 2 (sem desfechos, n=217; 70,45%). O gráfico 1 demonstra a incidência dos desfechos encontrados.

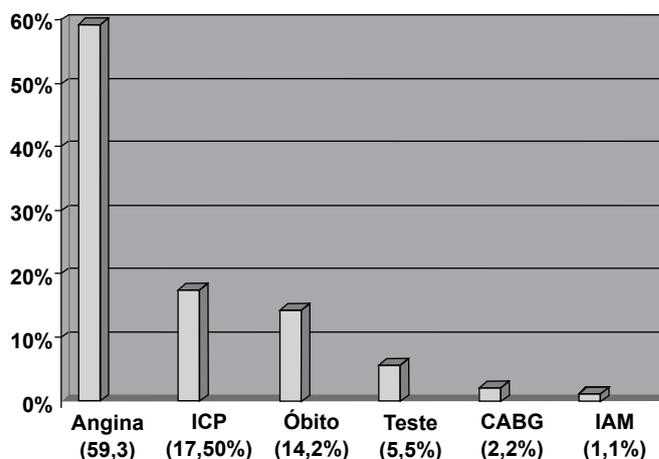


Gráfico 1: Incidência de desfechos encontrados na população estudada. (ICP=intervenção coronária percutânea, óbito= ocorrência de óbito relacionado à ICP, Teste= teste não-invasivo positivo para isquemia, CABG= necessidade de cirurgia cardíaca vaso-relacionada, IAM= infarto agudo do miocárdio). As características da população estudada estão listadas na Tabela 1.

Observa-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à história familiar de coronariopatia e infarto prévio, mais prevalentes no grupo 2 (p=0,02 e 0,03, respectivamente). As demais características clínicas e angiográficas, a taxa de sucesso imediato, estenose residual média final e o índice de complicações foram similares entre os grupos.

Identificação dos pontos de corte dos IA – Nos homens, a área sob a curva ROC da CA para identificar desfechos foi de 0,509 (intervalo de confiança- In Co- 95%=0,435-0,583). O valor 102 cm obteve o melhor equilíbrio entre sensibilidade (69,63%) e especificidade (21,15%) para prever desfechos. Para a mesma população, foram obtidas sensibilidade e especificidade para predição de desfechos baseados no valor preconizado pela literatura (90cm): 57,69% e 45,19%, respectivamente (Tabela 2 e Figura 1). Para o índice RCQ, a área sob a curva ROC foi de 0,609 (In Co 95%=0,535-0,679). O valor obtido de 0,94cm obteve 67,31% de sensibilidade e 7,41% de especificidade. O valor da literatura para este índice antropométrico, 0,90cm, apresentou sensibilidade e especificidade de 84,54% e 2,94%, respectivamente (Tabela 2 e Figura 2). Para o IC, a área sob a curva ROC foi de 0,514 (In Co 95%=0,440-0,588). O valor obtido de 1,24 obteve sensibilidade de 55,77% e especificidade 37,04%. Comparado com o valor da literatura de 1,25, a sensibilidade e especificidade para prever desfechos neste grupo estudado foi de 53,85% e 38,52%, respectivamente (Tabela 2 e Figura 3). No que diz respeito ao IMC, a área sob a

curva ROC encontrada foi de 0,503 (In Co 95%=0,429-0,577). O valor obtido de 24,98 esteve associado com sensibilidade de 65,38% e especificidade de 26,67%. O IMC preconizado pela literatura de 30 teve sensibilidade de 28,85% e especificidade de 71,11% (Tabela 2 e Figura 4).

Nas mulheres, a área sob a curva ROC da CA para identificar desfechos foi de 0,510 (In Co 95%=0,418-0,602). O valor obtido 102 cm obteve o melhor equilíbrio entre sensibilidade (12,82%) e especificidade (76,83%). O valor utilizado pela literatura, de 80 cm apresentou sensibilidade de 74,36% e especificidade de 31,71% (Tabela 3 e figura 5). Para RCQ, a área sob a curva ROC foi de 0,525 (In Co 95% 0,432-0,616).

Obteve-se o ponto de corte de 0,93cm, com sensibilidade de 43,59% e especificidade de 43,90%. O valor da literatura, de 0,80 cm apresentou 100% de sensibilidade e 7,32% de especificidade (Tabela 3 e figura 6). Quanto ao IC, a área sob a curva ROC obtida foi de 0,518 (In Co 95%=0,425-0,610). O valor obtido de 1,18 coincidiu com o preconizado pela literatura e teve sensibilidade de 82,05% e especificidade de 32,93% (Tabela 3 e Figuras 7). Para IMC, área sob a curva ROC foi de 0,520 (In Co 95%=0,427-0,612). Para um valor obtido de 24,53, a sensibilidade obtida foi de 66,67% e especificidade 24,39%. Comparado com a literatura (30), a sensibilidade de 20,51% e especificidade 76,83% (Tabela 3 e Figura 8).

	Grupo 1 (com desfecho) n=91	Grupo 2 (sem desfecho)n=217	Valor de p
Idade (anos)	60,63±11,61	62,46±10,82	0,1882
Sexo Masculino	52(57,1%)	135(62,2%)	0,4438
Baixa escolaridade	52(57,1%)	122(56,2%)	0,9004
IMC	27,60±4,71	27,54±4,39	0,9066
CA (cm)	92,15±13,44	92,78±13,06	0,7022
Quadril (cm)	93,42±10,06	91,34±12,09	0,1493
RCQ	0,99±0,12	1,02±0,12	0,0764
IC	1,26±0,12	1,26±0,11	0,9437
Angina Instável	26(28,6%)	60(27,6%)	0,8898
Angioplastia Primária	9(9,89%)	12(5,52%)	0,2138
HAS	72(79,1%)	160(73,7%)	0,3851
DM	36(39,6%)	66(30,4%)	0,1443
Tabagismo	20(22,0%)	45(20,7%)	0,8785
Sedentarismo	53(58,2%)	118(54,4%)	0,6154
História Familiar	27(29,7%)	95(43,8%)	0,0220
Hipercolesterolemia	46(50,6%)	99(45,6%)	0,4545
IAM prévio	18(19,8%)	69(31,8%)	0,0374
Estresse	22(24,2%)	73(33,6%)	0,1067
ATC DA	32(39,6%)	88(40,6%)	0,8993
Lesão pré (%)	86,95±10,62	84,49±10,80	0,0614
Lesão pós (%)	2,64±6,12	3,63±8,13	0,4447
B2/C	73(80,2%)	166(76,5%)	0,5500
Terço inicial	43(47,2%)	126(58,1%)	0,1026
Extensão (mm)	16,12±6,06	17,03±6,30	0,2451
Diâmetro (mm)	2,96±0,74	2,92±0,47	0,6394

Tabela 1: Características clínicas e angiográficas dos pacientes estudados. (IMC=índice de massa corpórea, CA= circunferência abdominal, quadril=circunferência do quadril, RCQ=relação cintura/quadril. IC= índice de concidade, HAS= hipertensão arterial, DM=diabete melito, ICP DA=angioplastia de artéria descendente anterior, Lesão pré=diâmetro de lesão obstrutiva pré-angioplastia, Lesão pós= diâmetro de lesão obstrutiva residual, B2/C=lesão tratada do tipo B2/C, terço inicial=lesão tratada no terço inicial da artéria, baixa escolaridade=sem estudo ou primário incompleto).

IA	Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade	Área sob a curva ROC	In Co 95% para a área
IMC	≥ 30 (literatura)	28,85%	71,11%	---	---
	≥ 24,98 (ROC)	65,38%	26,67%	0,503	0,429 – 0,577
CA	> 90 (literatura)	57,69%	45,19%	---	---
	> 102 (ROC)	21,15%	69,63%	0,509	0,435 – 0,583
RCQ	> 0,90 (literatura)	86,54%	2,94%	---	---
	> 0,9496 (ROC)	67,31%	7,41%	0,609	0,535 – 0,679
IC	> 1,25 (literatura)	53,85%	38,52%	---	---
	> 1,24 (ROC)	55,77%	37,04%	0,514	0,440 – 0,588

Tabela 2: Desempenho dos pontos de corte dos índices antropométricos obtidos nesta população e preconizados pela literatura na identificação de desfechos após angioplastia transluminal coronariana (sexo masculino). (IA=índice antropométrico, IMC=índice de massa corpórea, CA= circunferência abdominal, RCQ=relação cintura-quadril, IC=índice de conicidade, In Co=intervalo de confiança).

IA	Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade	Área sob a curva ROC	In Co 95% para a área
IMC	≥ 30 (literatura)	20,51%	76,83%	---	---
	≥ 24,53 (ROC)	66,67%	24,39%	0,520	0,427 – 0,612
CA	> 80 (literatura)	74,36%	31,71%	---	---
	> 102 (ROC)	12,82%	76,83%	0,510	0,418 – 0,602
RCQ	> 0,80 (literatura)	100%	7,32%	---	---
	> 0,9382 (ROC)	43,59%	43,90%	0,525	0,432 – 0,616
IC	> 1,18 (literatura)	82,05%	32,93%	---	---
	> 1,18 (ROC)	82,05%	32,93%	0,518	0,425 – 0,610

Tabela 3: Desempenho dos pontos de corte dos índices antropométricos obtidos nesta população e preconizados pela literatura na identificação de desfechos após angioplastia transluminal coronariana (sexo feminino) (IA=índice antropométrico, IMC=índice de massa corpórea, CA= circunferência abdominal, RCQ=relação cintura-quadril, IC=índice de conicidade, In Co=intervalo de confiança)

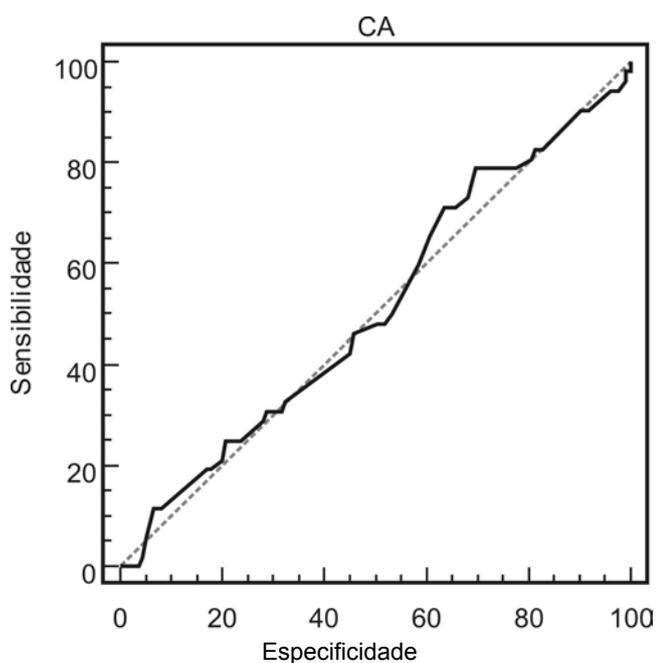


Figura 1: Curva ROC da circunferência abdominal (CA) para identificar desfecho (sexo masculino)

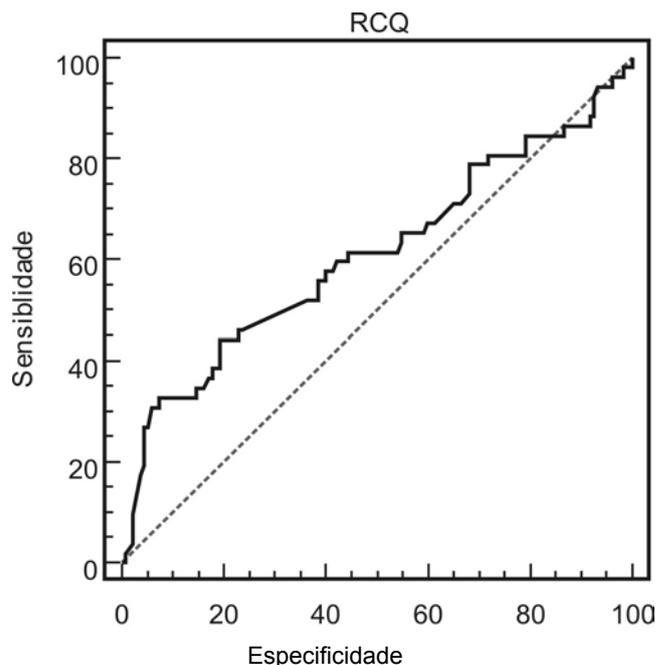


Figura 2: Curva ROC da relação cintura-quadril (RCQ) para identificar desfecho (sexo masculino)

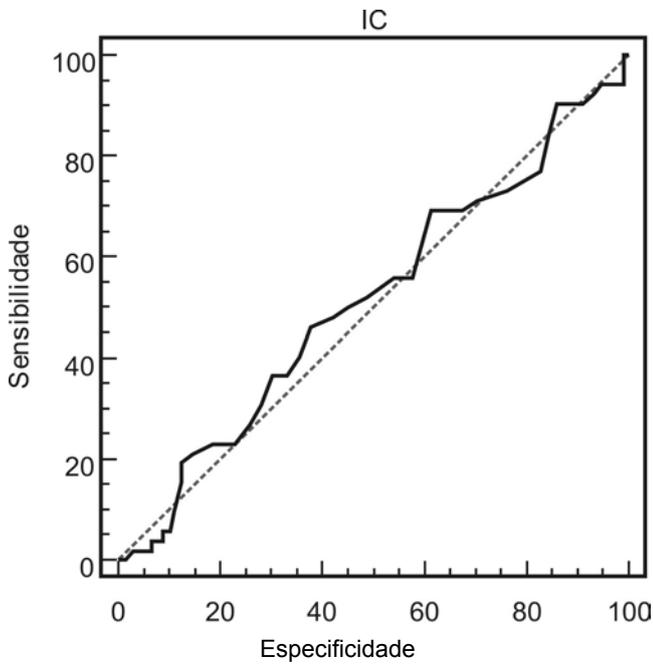


Figura 3: Curva ROC do índice de conicidade (IC) para identificar desfecho (sexo masculino).

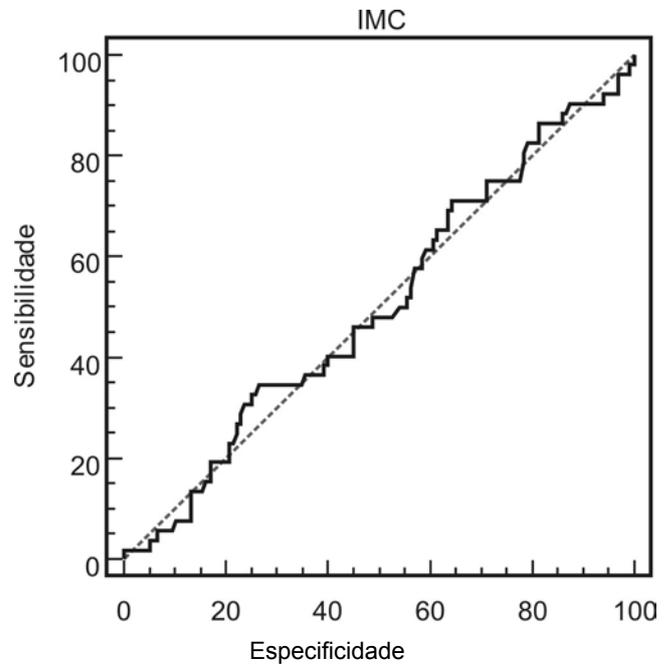


Figura 4: Curva ROC do índice de massa corpórea (IMC) para identificar desfecho, sexo masculino.

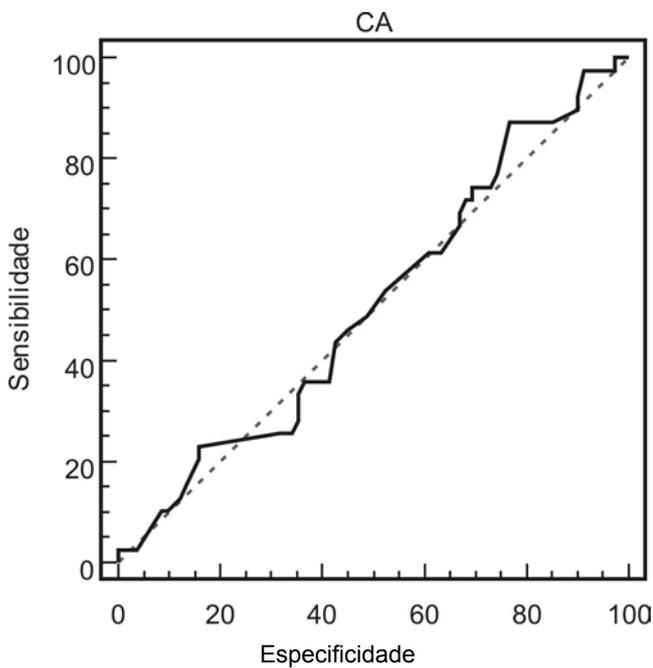


Figura 5: Curva ROC da circunferência abdominal (CA) para identificar desfecho (sexo feminino).

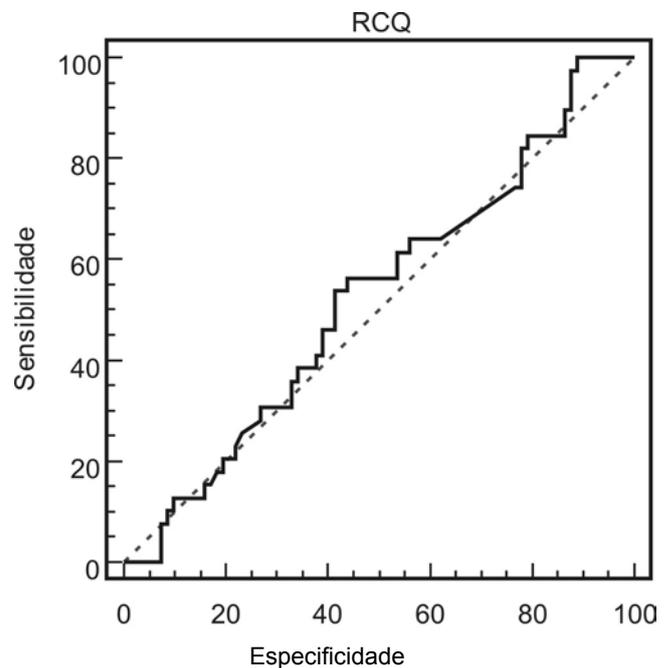


Figura 6: Curva ROC da relação cintura-quadril (RCQ) para identificar desfecho (sexo feminino).

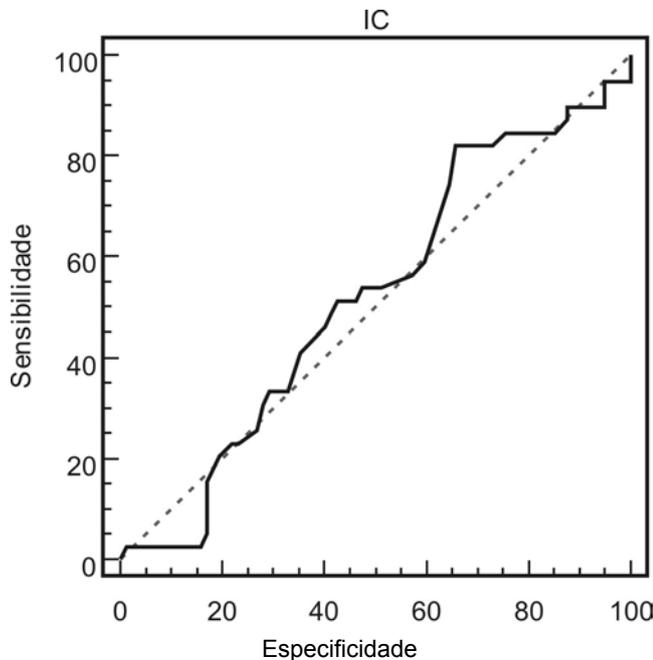


Figura 7: Curva ROC do índice de conicidade (IC) para identificar desfecho (sexo feminino)

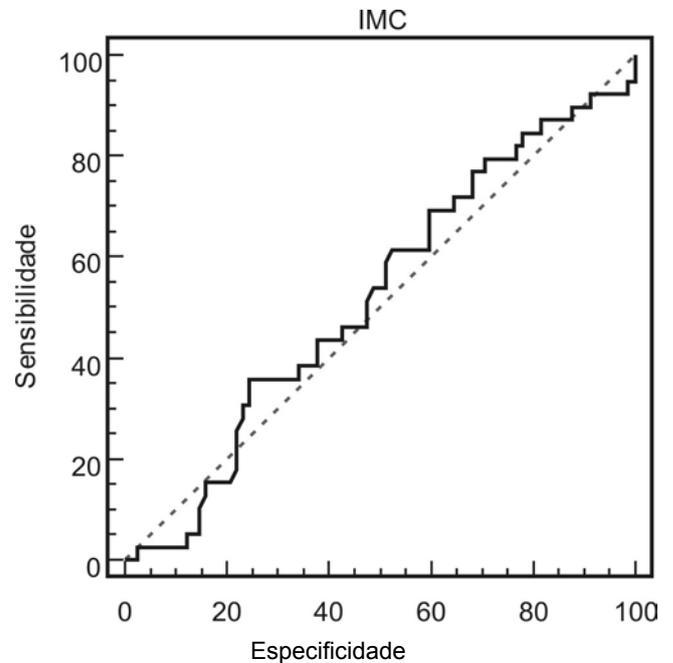


Figura 8: Curva ROC do índice de massa corpórea (IMC) para identificar desfecho (sexo feminino)

DISCUSSÃO

Neste estudo, os pontos de corte de índices antropométricos que melhor se relacionaram com ocorrência de desfechos após ICP foram, respectivamente, para CA, RCQ, IC e IMC (mulheres e homens respectivamente): 102, 0,93, 1,18 e 24,53 e 102, 0,94, 1,24 e 24,98. Ao comparar os pontos de corte dos índices antropométricos obtidos nos homens aos preconizados pela literatura no que diz respeito à ocorrência de desfechos, CA e RCQ ganharam em especificidade (69,63% versus 45,19% e 7,41% versus 2,94%) e IMC e IC em sensibilidade (65,38% versus 28,85% e 55,77% versus 53,85%). Para as mulheres, os pontos de corte para CA e RCQ obtidos neste estudo ganharam em especificidade (76,83% versus 31,71% e 43,9% versus 7,32%), IMC em sensibilidade (66,67% versus 20,51%). Apenas o IC nas mulheres coincidiu com o valor da literatura.

Não há, até o presente momento, critérios de obesidade específicos para a população brasileira (8), nem estudos populacionais associando pontos de corte de obesidade central e desfechos após ICP. Na literatura, encontramos apenas valores para diagnóstico de síndrome metabólica e para predição de risco cardiovascular (tabela 4). Dentre as publicações que estabelecem pontos de corte para diagnóstico de síndrome metabólica, aqueles estabelecidos pelo NCEP e NHLBI para a CA, 102 cm para homens e 88 cm para mulheres, têm sido questionados por não se adequarem a populações de diferentes etnias (8,15,19,22). Ainda para diagnóstico desta patologia, a diretriz brasileira de síndrome metabólica preconiza valores de CA entre 80 a 88 cm para mulheres e 94 a 102 cm para homens (19). Em 2004, tanto *Gang* (20) em população europeia, quanto *Oh* (21) e *cols* (Coreia), definiram para CA valores normais até 80 cm para mulheres e 94 cm para homens. Estudando populações asiáticas, *Tan* e *cols* (11) concluíram que valores mais corretos para diagnóstico de síndrome metabólica seriam 80 cm para mulheres e 90 cm para homens, o que coincide com as medidas atualmente indicadas pela Federação Internacional de Diabetes para algumas regiões do Brasil (10). Mais recentemente, *Barbosa* e *cols* (8), estudando síndrome metabólica em população brasileira, citam medidas de CA de 84 cm para

mulheres e 88 cm para homens.

Associando risco cardiovascular e medidas antropométricas de obesidade, *Rexrode* e *cols*, em 1998 (23), estipularam para CA e RCQ, em mulheres, 96,5 cm e 0,88, respectivamente. Ainda no cenário de índices antropométricos e risco cardiovascular, para população tailandesa, verificou-se para CA, RCQ e IMC, no sexo feminino, 71,5 cm, 0,76 e 22,1. Para homens, 80,5 cm, 0,85 e 23,6 (24). Chineses estudados por *Bei-Fan*, em 2002 (25), apresentaram maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares quando sua CA estivesse acima de 80 cm e IMC maior do que 24 (nas mulheres) e CA maior do que 85 cm e IMC maior do que 24 nos homens. Ainda para asiáticos (Japão), o risco cardíaco, segundo *Ito* e *cols* (26) seria maior para mulheres com CA, RCQ e IMC acima do que, respectivamente, 72 cm, 0,80 e 22,5. Já nos homens, os valores seriam: 84 cm, 0,90 e 23,5. Encontramos na literatura valores para população indiana, que estariam sob maior risco cardiovascular. Estes seriam, para mulheres, aqueles maiores do que 80 cm para CA e 0,81 para RCQ. Nos homens, 85 cm para CA e 0,88 para RCQ (27). *Pitanga* & *Lessa* obtiveram pontos de corte para amostra de população brasileira. Segundo estes autores, CA maior do que 83 cm para mulheres e 88 cm para homens estariam relacionados com maior risco cardíaco (17). *Lean* e *cols*, para diagnóstico de obesidade, na Inglaterra, cita pontos de corte para CA de 80 cm para mulheres e 94 cm para homens (20).

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Por se tratar de uma amostra populacional do mundo real, composta de pacientes consecutivos submetidos à ICP, a maioria da população apresentou obesidade central, o que pode explicar a pouco expressiva área sob a curva ROC, e conseqüente menor poder discriminatório dos indicadores de obesidade para desfechos. O número amostral deve ser levado em conta na interpretação dos resultados, devendo o leitor aguardar estudos maiores para confirmação das hipóteses levantadas.

Autor	Revista	Ano	País	Patologia	Feminino			Masculino		
					CA	RCQ	IMC	CA	RCQ	IMC
Ford ES	Diabetes Care	2005	Latino-america	SM	80	0,80		90	0,90	
Barbosa e cols	Arq Bras Card	2006	Brasil	SM	84			88		
Pitanga & Lessa	Arq Bras Card	2005	Brasil	Risco CV global	88			83		
Rexrode e cols	JAMA	1998	EUA	Risco DAC	96,5	0,88				
Tan e cols	Diabetes Care	2004	Ásia	SM	80			90		
NCEP	JAMA	2001	EUA	Diretrizes SM	88			102		
NHLBI	Circulation	2004	EUA	Diretrizes SM	80			85		
Ito H	Int J Obes Relat Metab Dis	2003	Japão	Risco CV	72	0,80	22,5	84	0,90	23,5
Bei-Fan Z	Ásia Pac J Clin Nut R	2002	China	Risco CV	80		24	85		24
Lin WY	Int J Obes Relat Metab Dis	2002	Tailândia	Risco CV	71,5	0,76	22,1	80,5	0,85	23,6
Snehalatha C	Diabetes Care	2003	Índia	Risco CV	80	0,81		85	0,88	
Gang H, Oh J-Y, Lean MEJ	Arch Int Med, Diabetes Care, BMJ	2004, 2004, 1995	Europa, Coréia, Inglaterra	SM, SM, controle obesidade SM	80			94		
Diretriz Brasileira SM	Arq Bras Cardiol	2005	Brasil		80-88			94-102		

Tabela 4: Publicações de pontos de corte para índices de obesidade encontradas na literatura.

CONCLUSÃO

Os pontos de corte dos índices antropométricos da população estudada que melhor se correlacionam com desfechos após ICP não coincidem com os encontrados na literatura. Nossos dados sugerem que, para valor prognóstico, devem ser estabelecidos pontos de corte de índices antropométricos para cada população e patologia.

Referências

- World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000:256. **WHO Obesity Technical Report Series**, n° 894.
- Wang Y, Monteiro C, Popkin BM. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in United States, Brazil, China and Russia. **Am J Clin Nutr** 2002; 75:971-7.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity and Mortality from Cancer in a Prospective Studied Cohort of US Adults. **N Engl J Med** 2003; 348:1625-38.
- Raymond SU, Leeder S, Greenberg HM. Obesity and cardiovascular disease in developing countries: a growing problem and an economic threat. **Curr Opin Clin Metab Care** 2006; 9:111-6.
- Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. **Br Med J** 1984; 289:1257-61.
- Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al, on behalf of the Interheart Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **Lancet** 2004; 364:937-52.
- Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. **Eur Heart J** 2007;28:850-6.
- Barbosa PJB, Lessa I, Filho, NA, Magalhães LBNC, Araújo J. Critério de obesidade central em população brasileira: impacto sobre a síndrome metabólica. **Arq Bras Cardiol** 2006;87:407-14.
- Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lefant C: Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. **Circulation** 2004; 109:433-8.
- Ford ES. Prevalence of the Metabolic Syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. **Diabetes Care** 2005;28(11):2745-9.
- Tan CE, Ma S, Wai D, Chew SK, Tai ES. Can we apply the National Cholesterol Education program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? **Diabetes Care** 2004;27(5):1182-6.
- Sanchez-Castillo CP, Velazquez-Monroy O, Berber A, Lara-Esqueda A, Tapia-Conyer R, James WP. Anthropometric cutoff points for predicting chronic diseases in the Mexican National Health Survey. **Obes Res** 2003;11(3):442-51.
- Ramachandran A, Snehalatha C, Satyavani K, Sivasankari S, Vijay V. Metabolic syndrome in urban Asian Indian adults—a population study using modified ATP III criteria. **Diabetes Res Clin Pract** 2003;60(3):199-204.
- Steering Committee of the Western Pacific Region of the World Health Organization and the International Obesity task Force. The Asia-Pacific perspective. Redefining Obesity and its treatment. **Health Communications Australia Pty Ltd**;2000.
- Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and blood Institute Scientific Statement. **Circulation** 2005; 112(17):2735-52.
- Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm E, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. **Eur Heart J** 2005;26:804-47.
- Pitanga FJ, Lessa I. Indicadores antropométricos de obesidade como instrumento de triagem para risco coronariano elevado na

- cidade de Salvador-Bahia. **Arq Bras Cardiol** 2005;85:26-31.
- 18- Benseñor IM, Latufo PA. Estado atual do tratamento e controle do diabetes melito, da dislipidemia e da hipertensão arterial no Brasil e no mundo. In: Risco Cardiovascular Global 2002, São Paulo. Lemos Editorial 35.
- 19- I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Arq Bras Cardiol** 2005 Apr;84 Suppl 1:1-28.
- 20- Gang H, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Boreh-Johnsen K, Pyorala K for de DECODE study group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic european men and women. **Arch Intern Med** 2004; 164:1066-76.
- 21- Oh J-Y, Hong YS, Sung Y-A, Connor-Barrett E. Prevalence and factor analysis of metabolic syndrome in a urban korean population. **Diabetes Care** 2004;27:2027-32.
- 22- Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment Panel III). **JAMA** 2001;285:2486-97.
- 23- Rexrode K, Carey VJ, Hennekens CH, Walters E, Colditz GA, Satmpfer MJ, Willett WC, Manson JE. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. **JAMA** 1998; 280:1843-8.
- 24- Lin WY, Lee LT, Chen CL, Lo H, Hsia HH, Liu IL, et al. Optimal cut-off values for obesity using simple anthropometric indices to predict cardiovascular risk factors in Taiwan. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2002;26:1232-38.
- 25- Bei-Fan Z. Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related disease in chinese adults: study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in chinese adults. **Asia Pac J Clin Nutr** 2002;11:S685-93.
- 26- Ito H, Naakasuga K, Oshima A, Maruyama T, Kaji Y, Harada M et al. Detection of cardiovascular risk factors by indices of obesity obtained from anthropometric and dual energy X-ray absorptiometry in Japanese individual. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2003;27:232-7.
- 27- Snehalatha C, Viswanathan V, Ramachadran A. Cut off value for normal anthropometric variables in indian adults. **Diabetes Care** 2003;26:1380-4.

Conflito de interesses: Nada a declarar

Endereço para correspondência:
José Carlos Estival Tarastchuk
R. Augusto Stefeld, 1908, Bigorriho
Curitiba-Pr
CEP.:80.730-150

Recebido em 03-12-2007
Revisado em 17-12-2007
Aceito em 20-12-2007

APRESENTAÇÃO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

GINECOMASTIA CAUSADA POR HIPERTIREOIDISMO

HYPERTHYROIDISM RESULTING IN GYNECOMASTIA

EMERSON WANDER SILVA SOARES¹
SILVIANE PELLEGRINELLO SOARES²
GUSTAVO VICENZI³

Descritores: Ginecomastia; Hipertireoidismo; Mama
Keywords: Gynecomastia; Hyperthyroidism; Breast

Resumo

Neste artigo relata-se o caso de um paciente que procurou a unidade básica de saúde (UBS) com queixa de aumento doloroso das mamas e foi encaminhado ao mastologista. Na investigação, após confirmada a presença de ginecomastia, identificou-se que a mesma tinha como origem um hipertireoidismo ainda não diagnosticado. Embora a maioria das ginecomastias seja de etiologia fisiológica ou idiopática, este caso ilustra a importância de investigar as causas menos frequentes desta patologia. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 802-803.**

Abstract

This article describes a case report of a patient that looked for a basic health unit complaining of breast tenderness enlargement and was sent to a mastologist. In the investigation, gynecomastia was confirmed and linked to an undiagnosed hyperthyroidism condition. Although gynecomastia usually has physiologic or idiopathic causes, this case demonstrates the importance in investigating its less frequent causes. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 802-803.**

INTRODUÇÃO

A ginecomastia é a patologia da glândula mamária mais freqüente nos homens e caracteriza-se pelo aumento unilateral ou bilateral das mamas, muitas vezes doloroso, devido à proliferação do componente glandular(1).

É causada pelo desequilíbrio entre a ação do estrogênio livre e do androgênio livre no tecido mamário. Várias podem ser as causas deste desequilíbrio(2). (Quadro 1). Aproximada-

Etiologia	Porcentagem
Ginecomastia puberal persistente	25%
Drogas	10-25%
Idiopática	25%
Cirrose ou desnutrição	8%
Hipogonadismo primário	8%
Tumores testiculares	3%
Hipogonadismo secundário	2%
Hipertireoidismo	1,5%
Insuficiência renal crônica	1%
Outras causas	1%

Quadro 01 – Causas de ginecomastia

mente 50% dos casos são considerados de causa idiopática ou fisiológica. Nos demais casos a etiologia pode ser ampla e envolve a presença de tumores testiculares, tumores da adrenal, hipogonadismo primário ou secundário, hipertireoidismo, insuficiência hepática, insuficiência renal, uso de medicamentos, entre outras(3).

O hipertireoidismo é o fator etiológico da ginecomastia

em 1,5% dos pacientes e, eventualmente, pode ser a manifestação inicial desta doença. Por outro lado, a ginecomastia pode ser encontrada em até um terço dos pacientes do sexo masculino com hipertireoidismo. O mecanismo fisiopatológico decorre do aumento da globulina transportadora dos hormônios sexuais (SHBG) que se liga ao androgênio e diminui a quantidade de testosterona livre para antagonizar o efeito do estrogênio no tecido glandular mamário(4).

Apesar de 50% dos casos de ginecomastia terem uma condição clínica subjacente detectável, muitos pacientes são considerados como portadores de doença idiopática sem adequada investigação da origem da patologia(4).

A seguir descreveremos o caso de um paciente com ginecomastia causada por hipertireoidismo como primeira manifestação da doença e apresentaremos uma revisão da literatura sobre o tema.

APRESENTAÇÃO DO CASO

A. E., 41 anos, sexo masculino, procurou atendimento na UBS de seu bairro, com queixa de aumento recente (aproximadamente três meses) de volume e dor na mama direita. Foi então encaminhado ao serviço de mastologia da UOPECCAN para atendimento especializado. Na anamnese identificou-se que o mesmo perdera 7 quilos nos últimos três meses. Negava história de doenças prévias, cirurgias ou uso de medicamentos. Ao exame físico apresentava na inspeção aumento de volume bilateral das mamas. Na palpação das mesmas, detectou-se a presença de tecido firme, elástico, em formato discóide, concêntrico ao complexo aréolo papilar, bilateral e doloroso. Não apresentou outros achados dignos de nota. Uma vez feita a hipótese diagnóstica de ginecomastia, solicitou-se mamografia e exames laboratoriais descritos a seguir: HCG (gonadotrofina coriônica humana), LH (hormônio luteinizante), testosterona e estradiol. O exame de mamografia demonstrou assimetria focal retro-areolar bilateral, compatível com ginecomastia. Os exames laboratoriais são descritos na tabela a seguir (Tabela 1).

Exame	Resultado	Valor de normalidade para homens
HCG	< 0,50 mUI/mL	< 1,0 mUI/mL
LH	11,3 mUI/mL	1,5-9,3 mUI/mL (20-70 anos)
Testosterona	1259 ng/dL	241-827 ng/dL
Estradiol	46,2 pg/mL	0-52 pg/mL

Tabela 01 – Exames laboratoriais do caso clínico

Depois de observado o aumento do LH e da testosterona, solicitou-se a dosagem de T3, T4 e TSH. O resultado demonstrou TSH suprimido (0,01 mUI/mL) e T3 e T4 elevados (471,5 ng/dL e 19,4 mg/dL, respectivamente).

Uma vez determinado à presença de ginecomastia

¹Serviço de Mastologia da UOPECCAN – União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer. – Disciplina de Propeidética Médica do Curso de Medicina na Universidade do Oeste do Paraná (Unioeste).

²Serviço de Endocrinologia da UOPECCAN – União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer

³Faculdade de Medicina da Unioeste – Universidade do Oeste do Paraná

E-mail: ewss@ig.com.br

provocada pelo hipertireoidismo o paciente foi encaminhado para consulta com endocrinologista.

DISCUSSÃO

O primeiro passo na suspeita de ginecomastia é a realização do exame físico para possíveis diagnósticos diferenciais com pseudoginecomastia ou lipomastia e câncer de mama. A lipomastia, freqüente em pacientes idosos ou obesos, caracteriza-se pelo acúmulo de gordura na região da mama e ao exame físico, não apresenta tecido firme, discóide, palpável na região retro-areolar, característico da ginecomastia. Já o câncer de mama caracteriza-se por nódulo duro, geralmente não relacionado ao complexo aréolo-papilar, muitas vezes aderido a pele da região em que está localizado (1). O câncer de mama no homem geralmente é unilateral, não doloroso e pode provocar em 10% dos casos descarga papilar sanguinolenta (5). Estes achados não são esperados na ginecomastia. Mesmo assim, o exame físico isolado não é suficiente para diagnóstico diferencial entre ginecomastia e câncer. Por isso, recomenda-se a realização da mamografia que possui 90% de sensibilidade e especificidade para diferenciar alterações benignas de malignas das mamas(6).

Uma vez determinado à presença de ginecomastia, é amplamente discutível na literatura atual quando proceder a investigação minuciosa para determinar a etiologia da mesma, posto que geralmente a causa é fisiológica ou idiopática, principalmente em pacientes assintomáticos e com ginecomastia de longa duração, cujo diagnóstico muitas vezes é um achado de exame físico(7).

Na anamnese é importante investigar o uso de medicamentos. Antiandrogênicos usados no tratamento de câncer de próstata, espironolactona, cimetidina, terapia antiviral para tratamento de AIDS (síndrome da imunodeficiência adquirida) - principalmente os inibidores da protease, foram claramente associados à ginecomastia. Outras drogas como metoclopramida e fenitoína, embora associadas à ginecomastia, não tiveram sua relação causa-efeito determinada(8).

O adolescente, aos 13 ou 14 anos de idade, geralmente apresenta ginecomastia considerada fisiológica, que desaparece, sem tratamento, em 6 meses ou menos. Menos de 5% destes continuarão com ginecomastia até os 20 anos. Estes, com ginecomastia persistente, constituem os pacientes que procuram auxílio médico. Outras situações que podem cursar com ginecomastia no adolescente incluem Síndrome de Klinefelter, ação aumentada da aromatase (familiar ou esporádica), insensibilidade androgênica incompleta, tumor feminilizante de adrenal ou testículo e hipertireoidismo. Abuso de drogas como esteróides anabolizantes, maconha e álcool também devem ser considerados(9).

A investigação laboratorial, embora não seja consenso na literatura, é recomendável, principalmente em adolescentes ou adultos com ginecomastia dolorosa, unilateral ou bilateral e quando a história e exame físico não determinam a causa. Os exames laboratoriais recomendados para iniciar a investigação são: LH, HCG, testosterona e estradiol. Uma vez solicitado estes exames, definem-se 6 situações possíveis, descritas a seguir(10):

1) HCG elevado. Requer a investigação de tumores testiculares. Presença de massa testicular sugere tumor de células germinativas. Uma vez que o exame físico e ultrasonografia de testículos estejam normais, a suspeita deve ser de tumor extragonadal de células germinativas ou neoplasia não-trofoblástica secretora de HCG. Nestes casos, recomenda-se a realização de radiografia de tórax e tomografia computadorizada de abdômen;

2) LH elevado e testosterona diminuída. Esta situação caracteriza a presença de hipogonadismo primário;

3) LH normal ou diminuído e testosterona diminuída. Nestes casos dosar prolactina. Se prolactina elevada, suspei-

tar de provável tumor de hipófise secretor de prolactina. Se prolactina normal caracteriza a presença de hipogonadismo secundário;

4) LH e testosterona aumentada. Dosar T3, T4 e TSH. Se T3 e T4 elevados e TSH suprimido, caracteriza hipertireoidismo. Se T3, T4 e TSH normais, determina resistência androgênica;

5) LH normal ou diminuído e estradiol aumentado. Investigar tumor testicular com exame físico e ultra-sonografia. A presença de massa ou tumor sugere tumor de células de Leydig ou Sertoli. Se testículos normais, investigar tumor de glândula supra-renal com tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética de abdômen. Se adrenal normal, caracteriza atividade extraglandular aumentada da aromatase;

6) Exames laboratoriais (LH, HCG, testosterona e estradiol) normais. Nestes casos, confirma-se a presença de ginecomastia idiopática.

CONCLUSÃO

No caso apresentado, o paciente era um adulto que apresentava ginecomastia bilateral, dolorosa de início recente e que procurou atendimento médico por este motivo. Na anamnese o único achado relevante foi um emagrecimento de 7 quilos em 3 meses que até então não havia sido referido. O exame físico e mamografia confirmaram a hipótese de ginecomastia. Os achados citados nortearam a necessidade de busca por uma etiologia para a ginecomastia. Os resultados de exames laboratoriais enquadraram o paciente na situação 4 descrita previamente. Neste caso, o tratamento foi direcionado para a causa base da ginecomastia, um hipertireoidismo ainda não diagnosticado. Por se tratar de ginecomastia recente, o tratamento do hipertireoidismo, por si só, pode ser suficiente para regressão da ginecomastia.

Referências

- 1- Barra A.A., Lucena C.E.M., Joukhadar J.E. Propedêutica da mama masculina. In **LUCENA C.E.M. Propedêutica em Mastologia**. Guanabara koogan, 1ª edição, 2005; 77-89.
- 2- Dias E.N., Dias H.E.A., Ribeiro L. Ginecomastia. In **BARROS A.C.S.D. Mastologia – Condutas**. Revinter, 1ª edição, 1999, 72-76.
- 3- Jeffcoate W., Rea R., Vilar L. Diagnóstico e tratamento da doença de graves. In **VILAR, L. Endocrinologia Clínica**. Guanabara koogan, 3ª edição, 2006, 273-290.
- 4- Braunstein G.D. Gynecomastia. **N Engl J Med**, 2007; 357: 1229-37.
- 5- Giordano S.H., Buzdar A.U., Hortobagyi G.N. Breast cancer in men. **Ann Intern Med**, 2002; 137: 678-87.
- 6- Evans G.F., Anthony T., Turnage R.H. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. **Am J Surg** 2001; 181: 96-100.
- 7- Ersöz H.O., Önde M.E., Terekecl H., Kurtoglu S., Tor H. Causes of gynaecomastia in Young adult males and factors associated with idiopathic gynaecomastia. **Int J Androl** 2002; 25: 312-6.
- 8- Thompson D.F., Carter J.R. Drug-induced gynecomastia. **Pharmacotherapy** 1993; 13: 37-45.
- 9- Irving L.M., Wall M., Neumark-Sztainer D. Story M. Steroid use among adolescents: findings from project EAT. **J Adolesc Health** 2002; 30:243-52.
- 10- Braunstein G.D. Gynecomastia. **N Engl J Med** 1993; 328: 490-5.

Conflito de interesses: Nada a declarar

Endereço para correspondência
 UOPECCAN – União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
 Rua Itaquatiaras, 696. Santo Onofre
 CEP 85806-300
 Cascavel – Paraná

Recebido em: 20-12-2007

Aceito em: 22-12-2007

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

As normas de publicação da revista *Endocrinologia & Diabetes – Clínica e Experimental* seguem o *International Committee of Medical Journal Editors*

01 Serão publicados artigos originais, notas prévias, relatórios, artigos de revisão e de atualização em língua portuguesa ou inglesa, devendo a ortografia portuguesa seguir a oficial. Poderão ser republicados artigos em condições especiais.

02 Os trabalhos em língua portuguesa devem vir acompanhados, pelo menos, por um título, unitermos e um resumo em língua inglesa para fins de cadastramento internacional. Resumos em outras línguas poderão ser anexados também, a critério do autor.

03 Os trabalhos recebidos pelo Editor serão analisados com a Assessoria do Conselho Editorial. Pequenas alterações de "copy desk" poderão ser efetivadas com a finalidade de padronizar os artigos, sem importarem em mudanças substanciais em relação ao texto original.

04 Os trabalhos podem ser enviados em CD e 2 vias impressas ou via *on line* para m.gama@sul.com.br. O texto deve vir digitado em laudas contendo de 20 a 24 linhas e linhas com 70 a 75 espaços, com o objetivo de permitir à diagramação o cálculo do espaço necessário para cada artigo.

O **processador de texto utilizado deve ser qualquer programa compatível com Windows (Word, Write etc.)**. Deve ser assinalado no disquete qual o programa empregado e o nome do arquivo correspondente ao trabalho.

05 O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:

- a) título (com tradução para o inglês);
- b) nome completo dos autores;
- c) citação do local (endereço completo) onde fora realizado o trabalho;
- d) títulos completos dos autores;
- e) unitermos (ou "palavras-chave") em português e inglês;
- f) resumo do trabalho em português, sem exceder um limite de 250 palavras;
- g) introdução;
- h) material ou casuística e método ou descrição do caso;
- i) resultados;
- j) discussão e/ou comentários (quando couber);
- l) conclusões (quando couber);
- m) summary (resumo em língua inglesa), consistindo na correta versão do resumo, não excedendo 250 palavras;
- n) referências bibliográficas (como citados a seguir no item 08) em ordem alfabética;
- o) as ilustrações anexas devem seguir regulamentação apropriada, descrita no item 07.

06 Caberá ao Editor julgar textos demasiadamente longos, suprimindo - na medida do possível e sem cortar trechos essenciais à compreensão - termos, frases e parágrafos dispensáveis ao correto entendimento do assunto. O mesmo se aplica às tabelas excessivamente extensas, que possam ser consideradas parcial ou totalmente dispensáveis.

07 Ilustrações: constam de figuras e gráficos, referidos em números arábicos (exemplo: Fig. 3, Gráfico 7), sob a forma de desenhos a nanquim, fotografias ou traçados (ECG etc.). Quando possível deverão ser enviadas em forma original. Somente serão aceitas as ilustrações que permitirem boa reprodução. Não devem ser coladas no meio do texto do artigo e sim em folhas anexas com as respectivas legendas datilografadas na parte inferior da mesma (uma folha para cada ilustração). Deve tomar-se o cuidado de numerar cada ilustração no verso da mesma e indicar o correto lugar onde deve ser inserta. Tabelas e quadros serão referidos em números arábicos, constando sempre o respectivo título, de maneira precisa. As tabelas e quadros dispensam sua descrição no texto e têm a finalidade de resumir o artigo. As unidades utilizadas para exprimir os resultados (m, g, g/100, ml etc.) figurarão no alto de cada coluna. Caberá ao Editor julgar o excesso de ilustrações (figuras, quadros, gráficos, tabelas etc.), suprimindo as redundantes.

08 As referências bibliográficas devem seguir a ordem alfabética ou a ordem de aparecimento no texto. Constarão delas todos os autores citados no texto. Devem conter: nome do autor (inclusive de todos os colaboradores), título do trabalho, nome da revista abreviado de acordo com os critérios usados no Index Medicus (www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html). Artigos aceitos, mas ainda não publicados podem ser incluídos nas referências. Deve-se evitar o uso como referência de pôster ou temas livres de congressos a não ser que sejam de alta relevância. Artigos publicados on line podem ser citados nas referências devendo constar o nome do site assim como a data de acesso. Capítulo de Livro: Ruch, T.C. Somatic Sensation. In Ruch T.C et al **Neurophysiology**. Philadelphia Saunders 1963; 330-332
Artigo de Periódico: Gruessner R.W.G, Sutherland D.E.R, Najarian J.S, et al. Solitary pancreas transplantation for non uremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. **Transplantation** 1997; 64: 1572-77.

09 Os nomes de medicamentos citados no texto (nomes de fantasia, oficiais, patenteados, químicos e siglas de pesquisa) devem obedecer à regulamentação correspondente da Organização Mundial da Saúde, segundo normas resumidas por KOROLKOVAS, A. - Nomenclatura Editorial Normativa - Nomes de fármacos (Drug Nomenclature). Rev. Bras. Clin. Terap. 5: 1976 (fevereiro).

10 Os autores receberão dez exemplares da edição em que seu trabalho foi publicado (a título de separatas), que lhe serão enviados diretamente ao local em que o trabalho fora realizado. Separatas deverão ser encomendadas e previamente combinadas com a Direção Comercial.

11 Os trabalhos que não se enquadrem nas normas acima ou que não se adequem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações que serão indicadas em carta pessoal do Editor.

Serão citadas as datas do recebimento do trabalho e aprovação do mesmo para publicação, a fim de salvaguardar os interesses de prioridade do autor. No caso de reencaminhamento do trabalho para adaptação às nossas normas de publicação, a data citada de recebimento será sempre a do primeiro encaminhamento do trabalho. O conteúdo dos artigos é de responsabilidade dos autores. A ligação entre o(s) autor(es) e laboratórios farmacêuticos, assim como outra fonte que seja geradora de recursos deve ser sempre citada pelo(s) autor(es). Os direitos autorais dos manuscritos passam a ser da revista em questão.

12 Será dada prioridade absoluta na publicação dos artigos e/ou notas que versarem sobre assuntos direta ou indiretamente relacionados à finalidade básica da **Revista Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental**.

13 Os estudos que envolverem animais de pesquisa, ou humanos, deverão obedecer às regras da Declaração de Helsinki de 1979 e revisada em 2000. O(s) autor(es) também tem direito à explicação, caso sua pesquisa não esteja de acordo com as regras da Declaração de Helsinki. Além disso, quando o estudo envolve humanos deverá ser aprovado pelo Comitê de Ética de sua instituição.

14 Endereço para correspondência do autor principal deverá constar no final do artigo. Seu artigo é de sua inteira responsabilidade, devendo o mesmo responder por seu relato tanto dentro da ética médica quanto dentro de processos legais.

15 Definição estrutural dos principais tipos de artigos

Artigos Originais

São artigos produzidos através de pesquisas científicas, apresentando dados originais descobertas científicas com relação a aspectos experimentais ou observacionais de característica médica, bioquímica e social. Inclui análise descritiva e ou inferências de dados próprios. Em sua estrutura devem constar os seguintes itens: Introdução, Material e Métodos, Resultados obtidos e estudados por um método de estatística adequado Discussão e Conclusão.

Artigos de Revisão

São artigos que visam resumir, analisar, avaliar ou sintetizar trabalhos de investigação já publicados em revistas científicas. As revisões deverão ser encomendadas pelos editores, a não ser em caso de relevância científica para a classe médica.

Artigos de Atualização ou Divulgação

Estes relatam informações atualizadas de interesse da revista ou uma nova técnica de investigação ou de laboratório. Este tópico é distinto em seu relato do artigo de revisão.

Relato de Caso

Apresentam dados descritivos sobre uma patologia com relevância acadêmica em relação à doença, tratamento, laboratório ou associação com outra patologia.