

UNIVERSIDADE CANDIDO MENDES – CAMPOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA OPERACIONAL E
INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL
MESTRADO EM PESQUISA OPERACIONAL E INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL

JANE CARLA VIANA NEVES SILVA

**CORRELAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E
ESTERÓIDES SEXUAIS COM A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM
MULHERES NO CLIMATÉRIO**

CAMPOS DOS GOYTACAZES, RJ

Setembro de 2019

UNIVERSIDADE CANDIDO MENDES – CAMPOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA OPERACIONAL E
INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL
MESTRADO EM PESQUISA OPERACIONAL E INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL

JANE CARLA VIANA NEVES SILVA

**CORRELAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E
ESTERÓIDES SEXUAIS COM A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM
MULHERES NO CLIMATÉRIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional da Universidade Candido Mendes – Campos/RJ, para a obtenção do grau de MESTRE EM PESQUISA OPERACIONAL E INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL.

Orientador: Prof. Israel Nunes Alecrin, D.Sc.

CAMPOS DOS GOYTACAZES, RJ
Setembro de 2019

Catálogo na Fonte

Preparada pela Biblioteca da **UCAM – CAMPOS**

021/2019

Silva, Jane Carla Viana Neves.

Correlação dos níveis séricos de vitamina D e esteróides sexuais com a densidade mineral óssea em mulheres no climatério. / Jane Carla Viana Neves Silva. – 2019.

68 f.

Orientador: Israel Nunes Alecrin.

Dissertação de Mestrado em Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional – Universidade Candido Mendes – Campos. Campos dos Goytacazes, RJ, 2019.

Referências: f. 60-68.

1. Climatério. 2. Osteoporose. 3. Densidade mineral óssea. I. Universidade Candido Mendes – Campos. II. Título.

Bibliotecária Responsável: Flávia Mastrogirolamo CRB 7ª-6723

JANE CARLA VIANA NEVES SILVA

**CORRELAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E
ESTERÓIDES SEXUAIS COM A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM
MULHERES NO CLIMATÉRIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional da Universidade Candido Mendes – Campos/RJ, para obtenção do grau de MESTRE EM PESQUISA OPERACIONAL E INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL, na linha de pesquisa “Suporte à Decisão Aplicada à Saúde”.

Aprovada em 25 de setembro de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Israel Nunes Alecrin, D. Sc. – orientador
UCAM-Campos

Prof. Dr. Eduardo Shimoda, D. Sc.
UCAM–Campos

Prof. Dr^a. Márcia Azevedo Caldas, D.Sc.
FMC–Campos

CAMPOS DOS GOYTACAZES, RJ

2019

Dedico este trabalho a Deus, por abençoar a minha vida todos os dias, me dar força, sabedoria e paciência para concluir este trabalho. Também dedico essa conquista aos que fazem parte de minha vida e que me amam incondicionalmente.

AGRADECIMENTOS

- Agradeço, em primeiro lugar, ao Autor da Existência, aquele que permite que todas as coisas se concretizem, nosso único e verdadeiro Deus.
- A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a construção dos meus valores. Em especial, aos meus pais e aos mestres que compartilharam um pouco do que sabem comigo e com os meus amigos ao longo desta vida acadêmica. Ao meu marido e aos meus filhos, por compreenderem a minha ausência nos momentos em que a atenção precisou estar voltada exclusivamente a este trabalho. Vocês são pessoas especiais.
- Ao Professor, orientar e amigo Israel Alecrin, pela dedicação e conduta responsável que sempre demonstrou ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

“O fruto de um trabalho de amor atinge a sua plenitude na colheita, e esta chega sempre no tempo certo”.

(Autor desconhecido)

RESUMO

CORRELAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E ESTERÓIDES SEXUAIS COM A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM MULHERES NO CLIMATÉRIO

A melhoria do nível socioeconômico nos países em desenvolvimento elevou a expectativa de vida e trouxe consequências, como aumento da população idosa, prevalência de doenças crônicas e degenerativas. A osteoporose é uma doença do envelhecimento, com prevalência de 15 a 33% no gênero feminino, estando diretamente relacionado ao período da pré e pós-menopausa. A finalidade da pesquisa foi determinar e correlacionar os níveis séricos de vitamina D, os níveis bioquímicos (cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e osteocalcina) e hormonais (estradiol, estrona, progesterona, sulfato de diedroepiandrosterona, testosterona livre e globulina de ligação de hormônio sexuais) com a densidade mineral óssea nas mulheres no climatério. Para alcançar os objetivos desenvolveu-se um estudo documental e exploratório, com dados coletados em 126 prontuários médicos de uma clínica particular, incluindo pacientes na pré e pós-menopausa que passaram por consulta ginecológica. As variáveis do estudo foram a densidade mineral óssea; marcadores de turnover ósseo; vitamina D, esteroides sexuais e dados antropométricos. Encontrou-se maior prevalência de osteopenia na pós-menopausa (64,38%) e o aumento da idade foi um fator predisponente para a osteoporose. Não houve correlação com a vitamina D nos níveis séricos e índice de massa corpórea. Na pós-menopausa observou-se uma correlação do estrona ($p= 0,0286$) e progesterona ($p=0,0065$) com índice de massa corpórea. Foi confirmado que o índice de massa corpórea (pré: 41,27% e pós: 55,56%) e a circunferência abdominal (pré: 40,48% e pós: 56,35%) foram favoráveis em relação a densidade mineral óssea. Na pré-menopausa a progesterona ($p= 0,0528$) apresentou correlação inversa com a densidade mineral óssea. Já na pós-menopausa, sulfato de diedroepiandrosterona ($p= 0,049$) e globulina de ligação de hormônio sexuais ($p=0,0519$) tiveram correlação direta com a osteoporose, e o estradiol ($p= 0,0502$) correlação inversa com a densidade mineral óssea. Na pré e pós-menopausa não houve correlação estatisticamente significativa entre a vitamina D e os esteroides sexuais. Concluiu-se que os níveis séricos de vitamina D e esteroides sexuais não interferem na densidade mineral óssea.

Palavras-chave: Climatério. Densidade Mineral Óssea. Osteoporose. Pós-Menopausa. Vitamina D.

ABSTRACT

CORRELATION OF VITAMIN D SERIES AND SEX STEROIDS WITH BONE MINERAL DENSITY IN CLIMATORY WOMEN

The improvement in socioeconomic status in developing countries has increased life expectancy and brought consequences such as increased elderly population, prevalence of chronic and degenerative diseases. Osteoporosis is a disease of aging, with prevalence of 15 to 33% in females, being directly related to the pre and postmenopausal period. The purpose of the research was to determine and correlate serum vitamin D, biochemical levels (calcium, phosphorus, alkaline phosphatase and osteocalcin) and hormonal (estradiol, estrone, progesterone, dihydroepiandrosterone sulfate, free testosterone and sex hormone binding globulin) with bone mineral density in climacteric women. To achieve the objectives, a documentary and exploratory study was developed, with data collected from 126 medical records of a private clinic, including pre and postmenopausal patients who underwent gynecological consultation. The study variables were bone mineral density; bone turnover markers; vitamin D, sex steroids and anthropometric data. A higher prevalence of postmenopausal osteopenia (64.38%) was found and increasing age was a predisposing factor for osteoporosis. There was no correlation with vitamin D in serum levels and body mass index. Postmenopausal women showed a correlation between estrone ($p = 0.0286$) and progesterone ($p = 0.0065$) with body mass index. It was confirmed that body mass index (pre: 41.27% and post: 55.56%) and abdominal circumference (pre: 40.48% and post: 56.35%) were favorable in relation to bone mineral density. In premenopausal progesterone ($p = 0.0528$) showed an inverse correlation with bone mineral density. In the postmenopausal period, dihydroepiandrosterone sulfate ($p = 0.049$) and sex hormone binding globulin ($p = 0.0519$) were directly correlated with osteoporosis, and estradiol ($p = 0.0502$) inverse correlation with density. bone mineral. Pre and post menopause there were no statistically significant correlation between vitamin D and sex steroids. It was concluded that serum vitamin D levels and sex steroids do not interfere with bone mineral density.

Keywords: Climacteric. Bone mineral density. Osteoporosis. Postmenopausal women. D vitamin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de caixas (box plot) das variáveis de estudo	35
Figura 2. Diagrama de caixas (box plot) da idade (ID) em função dos diferentes níveis Densitométricos.....	42
Figura 3. Diagrama de caixas (box plot) do Índice de Massa Corporal (IMC) em função dos diferentes níveis Densitométricos.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Variáveis e as respectivas características	28
Tabela 2. Valores de referências, métodos e equipamentos empregados nos exames para o diagnóstico da DMO.....	29
Tabela 3. Significância Estatística, conforme o valor P	31
Tabela 4. Regras para interpretação do Coeficiente de Correlação de Spearman...	31
Tabela 5. Estatística descritiva das variáveis de estudo	34
Tabela 6. Resultados da regressão linear múltipla da densitometria óssea das pacientes sob estudo em função das variáveis antropométricas, hormonais e bioquímicas. (Melhores valores destacados em negrito)	40
Tabela 7. Taxa de prevalência de densidade mineral óssea nas pacientes no climatério pré-menopausa e pós-menopausa	40
Tabela 8. Correlação da Densitometria Mineral Óssea (DMO) com a idade (ID)	41
Tabela 9. Correlação da vitamina D com níveis séricos da osteocalcina (OC), cálcio, fósforo (FOSF), fosfatase alcalina (FA) e o índice de massa corporal (IMC)	43
Tabela 10. Correlação de Spearman em pacientes em pré-menopausa.....	43
Tabela 11. Correlação entre DMO e Níveis Hormonais na pré-menopausa. (Melhores valores destacados em negrito)	44
Tabela 12. Correlação entre DMO e Níveis Antropométricos na pré-menopausa. Melhores valores destacados em negrito	44
Tabela 13. Correlação entre DMO e Níveis Bioquímicos na pré-menopausa.....	45
Tabela 14. Correlação entre vitamina D e os esteroides sexuais na pré-menopausa.....	45
Tabela 15. Correlação de Spearman em pacientes em pós-menopausa. (Melhores valores destacados em negrito)	46
Tabela 16. Correlação de Spearman em pacientes em pós-menopausa. Melhores valores destacados em negrito.....	46
Tabela 17. Correlação entre DMO e Níveis Hormonais na pós-menopausa. (Melhores valores destacados em negrito)	48
Tabela 18. Correlação entre DMO e Níveis Antropométricos na pós-menopausa. (Melhores valores destacados em negrito)	49
Tabela 19. Correlação entre DMO e Níveis Bioquímicos na pós-menopausa	49

Tabela 20. Correlação entre vitamina D e os esteroides sexuais na pós-menopausa.....	50
Tabela 21. Correlação entre vitamina D e estrona (E1); estradiol (E2); Cálcio; Circunferência abdominal; Índice de Massa Corporal (IMC) na densidade óssea na pós-menopausa.....	50

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

25OHD	25 Hidroxi-Vitamina D
Calcio	Cálcio sérico
CIRABD	Circunferência Abdominal
CV	Coeficiente de Variação
DMO	Densidade Mineral Óssea
DO	Densitometria Óssea
DO=1	Osteopenia
DO=2	Osteoporose
E1	Estrona
E2	Estradiol
FA	Fosfatase Alcalina
FDA	Food and Drug Administration
FOSF	Fósforo
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ID	Variável Idade
IMC	Índice de Massa Corporal
ISCD	International Society for Clinical Densitometry
LH	Hormônio Luteinizante
OC	Osteocalcina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PROG	Progesterona
PTH	Paratormônio
Q1	Primeiro Quartil
Q3	Terceiro Quartil
RANKL	ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B
S_DHEA	Sulfato de diidro-epiandrosterona
SHBG	Globulina de ligação de hormônios sexuais
TEMNP	Tempo de Menopausa
TEST_L	Testosterona Livre
TSH	Hormônio Tireoestimulante
VIT_D	Vitamina D

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1. OBJETIVOS	14
1.1.1. Objetivo Geral.....	14
1.1.2 Objetivos Específicos.....	14
2. REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 CLIMATÉRIO	16
2.2 VITAMINA D E CÁLCIO NA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA.....	17
2.3 OSTEOPENIA.....	19
2.4 OSTEOPOROSE	20
2.4.1 Diagnóstico da osteoporose.....	22
2.4.2 Fraturas na osteoporose	24
3. MÉTODOS	26
3.1 DESENHO DA PESQUISA.....	26
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	26
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	26
3.4 POPULAÇÃO E AMOSTRA DO ESTUDO	27
3.5 VARIÁVEIS ANALISADAS NO ESTUDO	27
3.6 MÉTODOS DE ANÁLISE LABORATORIAL	28
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
3.8 ASPECTOS ÉTICOS.....	32
4. RESULTADOS	33
5. DISCUSSÃO.....	51
6. CONCLUSÃO	59
REFERÊNCIAS	60

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento biotecnológico e a melhora do nível socioeconômico dos países em desenvolvimento promoveram aumento significativo na expectativa de vida, mas trouxeram consigo, no processo de envelhecimento populacional, aumento da prevalência de doenças crônicas e degenerativas e, conseqüentemente, tornou-se um grave problema de saúde pública devido aos custos elevados (IBGE, 2018).

O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) estima que a população idosa (acima de 60 anos) deve dobrar no Brasil até o ano de 2042, quando corresponderá a 57 milhões de idosos (24,5%). Antes de 2050, no entanto, os idosos já serão um grupo maior do que a parcela da população com idade entre 40 e 59 anos (IBGE, 2018).

Dentre as principais doenças crônicas degenerativas destaca-se a osteoporose, que tem prevalência entre 15 a 33% e que é diretamente proporcional ao aumento da idade (BACCARO et al., 2015).

A osteoporose é uma doença do esqueleto ósseo caracterizada pela perda óssea de forma silenciosa e progressiva, que danifica a microarquitetura óssea e aumenta o risco de fraturas ósseas (LEWIECKI et al., 2008). É uma doença tipicamente da terceira idade, de elevada morbidade, mortalidade e altos custos para a saúde pública (BURGE et al., 2007).

A prevalência da osteoporose é maior em mulheres, quando comparada aos homens, devido ao menor pico de massa óssea e ao início de sua perda mais acentuada a partir do início do climatério, que se intensifica após a menopausa devido ao hipoestrogenismo. Nesse contexto, a incidência de fraturas em mulheres após a

menopausa é de aproximadamente 30%, enquanto nos homens é 10% menor. Os segmentos do esqueleto ósseo em que mais frequentemente ocorrem as fraturas são, em ordem decrescente, vértebras (27%), punhos (19%), quadril (14%), pélvica (7%) e outras (33%) (BURGE et al., 2007; RADOMINSKI et al., 2017).

No Brasil, a prevalência de insuficiência de vitamina D gira em torno de 20%, podendo aumentar em função da latitude, atingindo cerca de 25% na cidade de Porto Alegre. Este problema acomete indivíduos saudáveis de faixas etárias variáveis, aumentando a morbidade e os custos diretos e indiretos para a Saúde Pública (MITHAL et al., 2009; STEINER et al., 2017).

Não há estatísticas precisas no Brasil que avaliem a incidência, os custos com a osteoporose e as fraturas resultantes das mesmas. Nos Estados Unidos, o montante usado no tratamento da osteoporose chega a 17 bilhões de dólares, com projeções de duplicar até 2040. Desse total, 72% dos recursos são usados para custear o tratamento com as fraturas de quadril, terceira mais frequente (BURGE et al., 2007; RADOMINSKI et al., 2017).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Determinar e correlacionar os níveis séricos de vitamina D, os níveis bioquímicos relacionados ao metabolismo ósseo, hormônios sexuais e índice de massa corporal com a densidade mineral óssea nas mulheres no climatério.

1.1.2 Objetivos Específicos

- ✓ Correlacionar a vitamina D com níveis séricos da osteocalcina (OC), cálcio sérico (cálcio), fósforo (FOSF), fosfatase alcalina (FA) e o índice de massa corporal (IMC);
- ✓ Verificar se o IMC interfere nos níveis séricos de esteroides sexuais: estradiol (E2), estrona (E1), testosterona (TESTO_L), progesterona (PROG) e sulfato de diidroepiandrosterona (S_DHEA);
- ✓ Analisar a relação do IMC com a Densidade Mineral Óssea (DMO);

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CLIMATÉRIO

Freitas et al. (2004) e Santos et al. (2007) explicaram que o climatério é um processo de mudanças físicas e emocionais. Essa fase da vida da mulher recebe a influência de múltiplos fatores como a deficiência estrogênica ou progestagênica; envelhecimento; e dinâmica psicológica, dependente da personalidade e do ambiente sociocultural. Desta forma, o climatério interfere na qualidade de vida das mulheres de modo diferente.

O climatério é definido como sendo um período da vida da mulher que ocorre entre 40 e 65 anos de idade, caracterizando-se por sinais e sintomas como: fogachos, artralgia, mialgia, diminuição da libido, insônia, depressão, irritabilidade, atrofia urogenital, hipotrofia mamária, alteração do sistema tegumentar (pele e anexos), alterações no metabolismo dos glicídeos como resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2, alterações no metabolismo dos lipídeos como distribuição da gordura corporal e ponderal, aumento do risco para doenças cardiovasculares (aterosclerose), câncer, desordens autoimunes, psicogênicas e alterações osteoarticulares (osteopenia/osteoporose). Por outro lado, a menopausa é um fenômeno dentro do climatério que ocorre, geralmente, entre 48 e 51 anos de idade e é definida como última menstruação da mulher se transcorrido 12 meses. É um diagnóstico

retrospectivo e que laboratorialmente caracteriza-se por elevação dos níveis de hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e diminuição do estrogênio consequente a falência folicular ovariana (FEBRASGO, 2010).

Segundo a Sociedade Brasileira de Climatério - SOBRAC (2004) o climatério divide-se em três fases: a fase pré-menopausal (final do menacme ao momento da menopausa); a fase perimenopausal (período de 2 anos que precede a menopausa); e a fase pós-menopausal (inicia 2 anos após a menopausa e finda na senectude).

Para a mulher conquistar a qualidade de vida nesta nova etapa (pós-menopausa), é necessário enfrentar as dificuldades, saber balancear as realizações e frustrações, mantendo-se emocionalmente equilibrada. Daí a importância de um estilo de vida saudável e de condições de saúde e bem-estar que promovam um equilíbrio emocional e assegurem a qualidade de vida (FREITAS et al., 2004).

2.2 VITAMINA D E CÁLCIO NA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA

A vitamina D é um pré-hormônio que exerce papel indispensável no metabolismo do cálcio e fósforo através do controle da absorção intestinal, com efeitos diretos nos ossos, na secreção de paratormônio e envolvimento nos eventos fisiológicos no sistema musculoesquelético, cardiovascular, endócrino e imunológico (ALBERGARIA, 2017). Sua deficiência gera diminuição da mineralização óssea, hiperparatiróidismo secundário e resulta em alta renovação e perda óssea cortical, associada à patogênese da osteoporose e fraturas por fragilidade.

A quantificação sérica da vitamina D é realizada através da dosagem sérica da 25(OH) vitamina D 25(OH)D. São duas as formas de vitamina D. Uma que origina do colecalciferol – 25(OH)D₃ – (Vitamina D₃), e a outra a partir do ergocalciferol – 25(OH)D₂ (vitamina D₂), as quais são sintetizadas na pele pela exposição à radiação ultravioleta e encontrada também em alguns alimentos; enquanto a vitamina D₂ é obtida pela suplementação a qual é produzida pela ação da radiação ultravioleta sobre o ergosterol (esterol vegetal) (WAGNER et al., 2009).

Estudos demonstram que apesar da alta disponibilidade de luz solar existente no Brasil, a deficiência de vitamina D, determinada por níveis baixos de 25 (OH) D, é

significativa na população idosa, particularmente nas mulheres com mais de 60 anos de idade (ALBERGARIA, 2017).

A vitamina D tem ação importante no intestino, pois estimula a absorção de cálcio e fósforo; e, nos rins estimula a reabsorção do cálcio no filtrado glomerular, influencia sua síntese por retroregulação ao diminuir a atividade da 1α -hidroxilase e acelera sua inativação pela conversão da 25(OH)D em 24,25(OH)₂D pela enzima 24-hidroxilase (CYP24). A hidroxilação no rim é estimulada pelo paratormônio e suprimida pelo fósforo e pelo fator de crescimento de fibroblastos 23(FGF 23) (LIPS et al., 2001).

A vitamina D é hidroxilada em 25-hidroxivitamina D 25 (OH) D e ainda 1α -hidroxilada em 1,25 (OH) 2D (calcitriol), que está sob o controle direto do paratormônio (PTH). O metabolismo do cálcio depende diretamente da atividade do paratormônio e vitamina D e indiretamente dos hormônios sexuais por estimular aumento da síntese de calcitriol (LIPS, 2001; HOLICK, 2007); a deficiência de vitamina D promove impacto negativo no metabolismo do cálcio, com atividade osteoblástica defeituosa e com mineralização defeituosa da matriz e, finalmente, leva a distúrbios da densidade mineral óssea (MILIVOJAC et al., 2015). Estudos mostram uma relação inversa entre as concentrações séricas de 25 (OH) D e o PTH em idosos e mulheres na pós-menopausa, com idades entre 45 e 65 anos, resultando em alta perda óssea. O melhor indicador para monitorar o status da vitamina D é a concentração sérica de 25 hidroxivitamina D 25 (OH) D. Os valores acima de 75 nmol/L são suficientes para prevenir a ocorrência de hiperparatireoidismo secundário e deficiência da mineralização óssea (KUCHUK et al., 2009).

Níveis adequados de 25 (OH) D são baseados em conjunto com biomarcadores e tornou-se uma importante ferramenta clínica no tratamento e prevenção de diversos estados de doença. Desses, os mais conhecidos e utilizados referem-se à integridade do sistema esquelético (paratormônio – PTH, densidade mineral óssea – DMO e absorção intestinal de cálcio) (HOLLIS, 2008).

Alguns estudos têm demonstrado que níveis baixos de vitamina D podem estar associados a doenças crônicas degenerativas, incluindo osteoporose (WAGNER et al., 2009; BISCHOFF-FERRARI et al., 2006).

No entanto, valores de referência baseados somente nesse aspecto ainda carecem de consenso, principalmente, levando-se em consideração as mais recentes implicações clínicas para a dosagem de 25(OH)D (HOLLIS et al., 2008; Pal, MARSHALL et al., 2003).

A alta variabilidade dos testes de 25(OH)D, a ausência de reconhecimento simultâneo para os dois metabólitos, 25(OH)D3 e 25(OH)D2, e a falta de um método de referência tornam a determinação laboratorial da 25(OH)D um desafio para o laboratório e para o clínico (ROTH et al., 2008).

O exame padrão ouro utilizado para a dosagem de vitamina D é a espectrometria de massa associada à cromatografia líquida. Porém, os custos para realização do exame e a não padronização de sua execução o tornam de pouca aplicabilidade clínica (HOLICK, 2007; HOLLIS, 2008).

Por outro lado, a dosagem de vitamina D por radioimunoensaio (DiaSorin®) e o ensaio para dosagem da 25(OH)D por quimioluminescência (2007) foram aprovados nos EUA pelo *Food and Drug Administration* (FDA). Os dois ensaios são capazes de detectar a 25(OH)D3 e a 25(OH)D2 (HOLLIS, 2008; WAGNER et al., 2009).

O grande desafio no momento é determinar categoricamente qual é o nível sérico de vitamina D, o que não é conhecido devido à grande dificuldade de utilizar estudos clínicos e epidemiológicos livres de vieses (PAL et al., 2003; ROTH et al., 2008).

De fato, mesmo realizando somente o método de radioimunoensaio da DiaSorin®, encontra-se limitações em definir os limites inferiores de concentração sérica para a vitamina D devido à grande variabilidade nos níveis séricos mesmo utilizando o mesmo teste (acurácia variável). Assim, é sugerido que o limite inferior deve girar em torno de 30 ng/mL (BISCHOFF-FERRARI et al., 2006; HOLLIS 2008; PAL et al., 2003). O grande desafio é determinar o que são níveis deficientes e insuficientes de vitamina D para a tomada de decisão clínica e qual é o impacto na densidade mineral óssea.

Vale ressaltar que a hipovitaminose D é altamente prevalente e de diagnóstico desafiador representando um problema de saúde pública em todo mundo (MITHAL et al., 2009).

2.3 OSTEOPENIA

A osteopenia é um estágio anterior à osteoporose. Não é dividida em graus ou subtipos. Entretanto, a densidade mineral óssea pode ser dividida em três diferentes

graus: osso normal; osteopenia e osteoporose (DYER et al., 2016; STREICHER et al. 2017).

De acordo com os autores Silva et al. (2015) mencionaram que a osteopenia é uma desorganização da microarquitetura do osso. Geralmente ocorre quando se tem perda de 30% da massa óssea levado pela redução e fragilidade da densidade mineral óssea. A osteopenia não apresenta sintomas, é uma doença silenciosa. Pode se apresentar com microfraturas, dependendo da propensão para baixa massa óssea de cada paciente. A osteopenia pode evoluir para a osteoporose, as complicações podem levar a maior perda de massa óssea sendo o grau mais avançado da doença as fraturas, principalmente quando o paciente apresenta doenças associadas.

O diagnóstico é dado através do exame de densitometria óssea que é utilizada para avaliar a densidade mineral óssea do paciente. O tratamento se faz através da correção de alguma deficiência dos sais minerais que compõe a matriz óssea, se houver; e, através da mudança dos hábitos de vida do paciente, como dieta e exercícios (SILVA et al., 2015; DYER et al., 2016; STREICHER et al. 2017).

2.4 OSTEOPOROSE

A osteoporose é uma doença multifatorial e tem como principais fatores de risco a deficiência da vitamina D, baixa ingestão de cálcio, uso prolongado de glicocorticoides, medicamentos inibidores da esteroidegênese, o hipogonadismo hipergonadotrófico, síndromes disabsortivas, história familiar de osteoporose, índice de massa corporal baixo e o envelhecimento (MELTON et al., 1992; NUTI et al. 2006; RAMALHO; LAZARETTI-CASTRO, 2006; DYER et al., 2016; STREICHER et al. 2017).

A multiplicidade de fatores imbricados no desenvolvimento da osteoporose na mulher é potencializada pelo envelhecimento e o hipoestrogenismo do período pós-menopausa. Essas condições propiciam o desequilíbrio no metabolismo ósseo com consequente aumento da reabsorção óssea, a redução na densidade mineral óssea e a ruptura da microarquitetura óssea (MELTON et al., 1992; RAMALHO; LAZARETTI-CASTRO, 2006; DYER et al., 2016;). De fato, o envelhecimento e a deficiência dos esteroides sexuais, a redução da absorção de cálcio, fósforo e a

diminuição da síntese de vitamina D, associados à diminuição da força muscular, afecções articulares e redução da mobilidade (caminhar), formam um ambiente propício para a osteoporose e os riscos de fraturas por fragilidade óssea ou pelas quedas promovidas pela diminuição da força muscular e o comprometimento das articulações na idosa (MILIVOJAC et al., 2015).

Sendo uma doença com multiplicidade de fatores envolvidos na sua gênese, ressalta-se a importância não só da menopausa, mas também da vitamina D e do cálcio no metabolismo ósseo (MELTON et al., 1992; NUTI et al. 2006; RAMALHO; LAZARETTI-CASTRO, 2006; STREICHER et al. 2017; DYER et al., 2016).

A perda de massa óssea inicia por volta dos 35 anos de idade, mesmo na presença de ciclos menstruais regulares e altos níveis séricos de hormônio folículo estimulante (FSH). A perda de massa óssea pode estar associada ao aumento de peso e adiposidade visceral, assim como o metabolismo lento somado à redução de atividades físicas, mesmo quando os níveis séricos de estrogênio estão normais. (ZAIDI et al., 2018)

Alguns estudos demonstraram que o estrogênio é o hormônio dominante na regulação do metabolismo ósseo e que várias citocinas pró-inflamatórias são mediadoras do efeito estrogênico. Direta ou indiretamente, a deficiência de estrogênio acarreta aumento da produção do receptor ativador do ligante do fator nuclear K β ligante (RANKL) pelas células estromais e pelos osteoblastos, contribuindo para aumento da reabsorção ou inibição da apoptose dos osteoclastos e estimulação da diferenciação e ativação dessas células intervindo na reabsorção óssea (KHOSLA; MONROE, 2017).

A densidade mineral óssea (DMO) normal depende da atuação sinérgica da testosterona, estrogênios, globulina de ligação a hormônios sexuais, hormônio de crescimento, osteocalcina e carga mecânica na manutenção. Os andrógenos são de importante função para manutenção óssea trabecular, enquanto os estrogênios e os andrógenos são necessários para a regulação do crescimento ósseo cortical. (SINNESSA et al., 2013).

O estrogênio tem papel importante no metabolismo ósseo. Os estrogênios atuam nos seus receptores ósseos estimulando os osteoblastos (ao inibir a liberação de fatores estimuladores dos osteoclastos ou aumentar a atividade dos fatores inibidores) e inibindo os osteoclastos (ao induzir a apoptose). De fato, as mulheres apresentam aumento do risco de osteoporose após o declínio da produção de

estrogênio na pós-menopausa. Dependendo do grau de osteoporose a mesma pode provocar dor óssea, fraturas e impacto negativo na qualidade de vida. Stepán et al. (1987) realizaram um estudo transversal em mulheres após ooforectomia e observaram que a perda óssea na pós-menopausa pode estar relacionada ao turnover ósseo que atinge o auge entre um e três anos após a cessação da função ovariana e diminui ao longo dos próximos anos.

Nuti et al. (2006) demonstraram que o processo de remodelação óssea é constante e a formação óssea corresponde à reabsorção, sendo regulada por diversos fatores, como mecanismos regulatórios intracelulares, influência hormonal, fatores locais e externos. Os estrogênios agem por meio de receptores encontrados diretamente nas células ósseas tanto nos osteoblastos como nos osteoclastos, aumentando a síntese de calcitriol, retardando os osteoclastos, reduzindo os efeitos das citocinas reabsortivas, protegendo os osteoblastos e reduzindo a sensibilidade do receptor ao Paratormônio (PTH). Streicher et al. (2017) indicaram que as células de revestimento ósseo estão em contato com osteoblastos e osteócitos subjacentes por meio de junções comunicantes na remodelação óssea. As células de revestimento ósseo estão idealmente posicionadas para servir como guardiões da reabsorção óssea controlada hormonalmente, e o estrogênio não é o único regulador endócrino da remodelação óssea. Atualmente, não se sabe se os efeitos de outros hormônios como andrógenos ou paratormônio na remodelação óssea também são mediados por células de revestimento ósseo.

Pesquisa realizada por Kruger et al. (2016) evidenciaram, pela utilização de biomarcadores, que medidas antropométricas como índice de massa corpórea, dieta e estilo de vida, etnia, hipoestrogenismo, deficiência de vitamina D atuam de forma concomitantes para o desenvolvimento da osteoporose na mulher.

2.4.1 Diagnóstico da osteoporose

O diagnóstico da osteoporose é feito na maioria das vezes tardiamente, pois a maioria é assintomática nos estágios iniciais da doença. Esses, quando presentes, geralmente são consequentes a microfraturas e a fenômenos compressivos neuromuscular ou ligamentar. Apesar da anamnese e o exame físico apresentarem

baixa acurácia no diagnóstico da osteoporose, os mesmos auxiliam na identificação de mulheres com risco aumentado para osteoporose e norteiam a indicação de exames com maior sensibilidade e acurácia. (NUTI et al., 2006; LEWIECKI, 2008; FEBRASGO, 2010; CAMACHO et al., 2016; STREICHER et al., 2017).

Os exames utilizados para o diagnóstico da osteoporose são os biomarcadores séricos, que avaliam o metabolismo ósseo, e a densitometria óssea (DO), que avalia a densidade mineral óssea. A densitometria óssea é o exame padrão ouro para o diagnóstico da osteoporose (NUTI et al., 2006; LEWIECKI, 2008; CAMACHO et al., 2016; STREICHER et al., 2017).

A Sociedade Internacional de Densitometria Óssea recomenda a realização do exame de densitometria óssea nos seguintes casos: mulheres a partir dos 65 anos e homens a partir dos 70 anos; mulheres na transição menopausal com fatores de risco clínico para fraturas; adultos com fratura de fragilidade; pacientes portadores de artrite reumatoide; uso prolongado de glicocorticoide e sujeitos com doença ou condição associada à baixa massa óssea (LEWIECKI, 2008; CAMACHO et al., 2016).

O principal exame que avalia diretamente a DMO é a densitometria óssea. A densitometria óssea, também denominada Absorciometria é método não invasivo e analisa a medida da densidade óssea pela absorção de radiação pelo esqueleto, proporcionando medidas quantitativas da massa óssea (g/cm^2 , g/cm^3). Sua acurácia é medida em termos do coeficiente de variação (CV) entre o peso das cinzas ósseas e o peso do conteúdo mineral ósseo (osso intacto) registrado pelo densitômetro (HAILEY et al., 1998). Além da acurácia para o diagnóstico da osteoporose, a densitometria óssea permite inferir o prognóstico quanto ao risco de osteoporose no momento ou no futuro (classificada como normal, osteopenia ou osteoporose) (SILVA, 2003).

O Raio X simples de coluna dorsal e lombar não é utilizado para o diagnóstico da osteoporose, mas sim para identificar as fraturas morfométricas que podem surgir sem história de trauma (FEBRASGO, 2010).

De acordo com Nuti et al. (2006) e Streicher et al. (2017) os marcadores bioquímicos de formação e reabsorção óssea nas mulheres pós-menopausas estão alterados. Avaliar os marcadores do turnover ósseo (reabsorção e formação) ajudaria a identificar precocemente mulheres com risco de perda óssea e intervir rapidamente na prevenção.

A dosagem sérica dos biomarcadores não é realizada para fazer o diagnóstico da osteoporose, mas sim para nortear as formas de prevenção e tratamento da osteoporose. Os biomarcadores mais analisados são o fósforo, cálcio, fosfatase alcalina e a osteocalcina e a vitamina D (NUTI et al., 2006; STREICHER et al., 2017).

Vale ressaltar que para se diagnosticar a osteoporose, o resultado do exame foi unificado devido ao fato da osteoporose ser definido como a desordem esquelética, dessa forma o diagnóstico do sítio separadamente é inapropriado. O resultado deve ser expresso baseando-se nos dados de T-escore ou Z-escore do sítio onde foi encontrado o menor valor (SHEPHERD et al., 2015).

2.4.2 Fraturas na osteoporose

Mulheres com mais de 50 anos, pós-menopausa, têm maior risco de desenvolver osteoporose e apresentam um risco de fraturas osteoporóticas de até 40%, incluindo um risco de 17% de sofrer fratura de quadril. É importante destacar que, nas mulheres na pós-menopausa, as fraturas ocultas (microfraturas) são frequentes e contribuem para um aumento do risco de três a cinco vezes de fraturas osteoporóticas clínica (MELTON et al., 1992; RAMALHO; LAZARETTI-CASTRO, 2006; DYER et al., 2016).

A idade e a Densidade Mineral Óssea (DMO) reduzida refletem os principais fatores de risco de fraturas vertebrais, em especial, nas mulheres pós-menopausa (LUMACHI et al., 2013). Outros fatores variáveis e não variáveis corroboram com o desenvolvimento da osteoporose, como hormônios reguladores (estrogênio, paratireóideo, calcitonina, 25(OH) D, tiroxina); fatores nutricionais (baixa ingestão cálcio, deficiência de oligoelementos e vitaminas); fatores físicos (exercícios, carga peso, luz solar, etc); fatores étnicos, genéticos e culturais (KUCHUK et al., 2009; LIPS, 2001).

Na maioria das vezes, as fraturas de colo de fêmur nas pacientes idosas não ocorrem por causa de queda. Ao contrário: em muitos casos a queda acontece porque, antes, houve a fratura. Já as de punho são, frequentemente, resultantes da queda porque é comum usar o punho para proteger-se. As fraturas de coluna geralmente são do tipo microfraturas, que só se manifestam clinicamente, com dor e diminuição

da estatura, tardiamente. De todas as fraturas citadas acima, as mais temidas são as de colo de fêmur, pois além dos elevados custos apresentam taxas de mortalidade de 5 a 20% e comprometimento da qualidade de vida em torno de 50% (BURGE et al., 2007; RADOMINSKI et al, 2017).

As fraturas de quadril representam uma minoria das fraturas por fragilidades óssea (ENSRUD, 2013), porém, estão associadas a uma considerável morbidade, a longas internações hospitalares e a custos elevados (HOPKINS et al., 2013). De acordo com Edelmuth et al. (2018), nesse caso a taxa de mortalidade é de 11,9%. O percentual está relacionado à presença de infecção no período hospitalar, ao tempo de internação e à cirurgia que pode ser superior a sete dias, tendo como prevalência idade igual ou superior a 85 anos (RECKER et al., 1996)

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DA PESQUISA

O delineamento da pesquisa foi do tipo documental e exploratório, a partir de dados primários de prontuários médicos de pacientes no climatério, incluindo pacientes na pré e pós-menopausa, com idades entre 40-65 anos, que passaram por consulta ginecológica em uma clínica privada em Campos dos Goytacazes, RJ.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Mulheres no climatério com idades entre 40 e 65 anos;
- Pacientes que tenham no prontuário as variáveis de interesse.

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com prontuários com dados incompletos;

- Mulheres fora do climatério;
- Uso e terapia reposição hormonal;
- Pacientes submetidas à cirurgia bariátrica;
- Medicamentos que comprometem a densidade mineral óssea;
- Doenças disabsortivas;
- Pacientes em tratamento para osteopenia ou osteoporose.

3.4 POPULAÇÃO E AMOSTRA DO ESTUDO

Foram incluídas no estudo mulheres no climatério, que realizaram exames particulares ou por planos de saúde em uma clínica privada em Campos dos Goytacazes. A amostra foi do tipo não probabilística e de conveniência. Foram coletados dados de prontuários de 126 mulheres que realizaram perfil hormonal, marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, dosagem de vitamina D e Densitometria óssea.

3.5 VARIÁVEIS ANALISADAS NO ESTUDO

- Dados clínicos e epidemiológicos relacionados aos riscos de osteoporose: idade e anos de menopausa.
- Dados antropométricos: Índice de Massa Corporal (IMC) calculado pelo peso em quilogramas e dividido pelo quadrado da altura medido em metros e classificado de acordo com critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS);
- Densitometria óssea (DO) ;
- Perfil hormonal da esteroidogênese: estrona, testosterona livre, sulfato de deidroepiandrosterona (S-DHEA), globulina de ligação de hormônios sexuais (SHBG), estradiol, hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH);
- Perfil do pró-hormônio: Vitamina D (25 hidroxivitamina);

- Exames bioquímicos relacionados ao metabolismo ósseo: cálcio sérico, fósforo sérico, osteocalcina e fosfatase alcalina.

O Tabela 1 apresenta as variáveis (Siglas) e as respectivas descrições a serem utilizadas na análise estatística.

Tabela 1. Variáveis e as respectivas características

Níveis	Variáveis	Descrição	Observações
Antropométricos	ID	Idade do paciente (em anos)	126
	TEMNP	Tempo de menopausa (em anos)	75
	CIRABD	Circunferência abdominal (em cm)	123
	IMC	Índice de massa corporal (kg/cm ²)	123
Hormonais	25OHD	25 Hidroxi-VitaminaD	126
	E1	Estrona	108
	E2	Estradiol	116
	SHBG	Globulina de ligação de hormônios sexuais	102
	S_DHEA	Sulfato de deidroepiandrosterona	71
	PROG	Progesterona	102
	TESTO_L	Testosterona livre	113
Bioquímicos	FA	Fosfatase alcalina	100
	CALCIO	Cálcio	115
	FOSF	Fósforo	116
	OC	Osteocalcina	82

Fonte: Autoria própria (2019).

3.6 MÉTODOS DE ANÁLISE LABORATORIAL

Os métodos de análises utilizados no presente estudo foram baseados nas referências de um único laboratório de análises clínicas da cidade de Campos dos Goytacazes/RJ. Abaixo, seguem os valores de referências utilizados.

Segue a Tabela 2 onde são apresentadas as análises laboratoriais da avaliação da densidade mineral óssea.

Tabela 2. Valores de referência, métodos e equipamentos para análise laboratorial.

Exames	Valor de referência		Método	Equipamento
	Pré	Pós		
Estrona	15,5-220,2 pg/mL		Enzimaimunoensaio	Externo
Testosterona livre	20-46 anos 0,170-1,590 ng/dL	≥ 46 anos 0,50-0,950 ng/dL	Eletroquímioiluminescência e cálculo	—
Sulfato de deidroepiandrosterona (S-DHEA)	35-44 anos 74,8-410,2 ug/dL 45-54 anos 56,2-282,9 ug/dL 55-64 anos 33,7-182,2 ug/dL		Eletroquímioiluminescência	Architect (Abbott)
Globulina de ligação de hormônios sexuais (SHBG)	20-46 anos 18,2-135,7 nmol/L 47-91 anos 16,8-125,2 nmol/L		Eletroquímioiluminescência	Architect (Abbott)
Estradiol	Fase folicular -21,0-251,0 pg/mL Pico ovulatório – 38,0-649,0 pg/mL Fase luteínica – 21,0-312,0 pg/mL	Pós-menopausa-≤10,0-28,0 pg/mL	Eletroquímioiluminescência amplificada	VITROS 5600 Ortho
Hormônio folículo estimulante (FSH)	Fase folicular – 3,0,3-8,08 mUI/mL Pico ovulatório – 2,55-16,69 mUI/mL Fase luteínica – 1,38-5,47 mUI/mL	26,72-133,41 mUI/mL	Eletroquímioiluminescência amplificada	VITROS 5600 Ortho
Hormônio luteinizante (LH)	Fase folicular 1,80-11,78 mUI/mL Pico ovulatório – 7,59-89,08 mUI/mL Fase luteínica – 0,56-14,00 mUI/mL	5,16-61,99 mUI/mL	Eletroquímioiluminescência amplificada	VITROS 5600 Ortho
Vitamina D (25 hidroxivitamina D3)	Até 60 anos – superior 20,0 ng/mL Grupo de risco – 30,0-60,0 ng/mL Risco de toxicidade e hipercalcemia – superior 100,0		CMIA	Architect (Abbott)
Cálcio sérico	8,4-10,2 mg/dL		Química seca	VITROS 5600 Ortho
Fósforo sérico	2,5-4,5 mg/dL		Química seca	VITROS 5600 Ortho
Fosfatase alcalina	Até 126 U/L		Química seca	VITROS 5600 Ortho
Osteocalcina	Acima de 20 anos – 11-46 ng/mL		Eletroquímioiluminescência	Externo
Progesterona	<0.1 a 0.3 ng/dL (fase folicular) 1.2 a 15.9 ng/dL (fase luteínica)	<0.1 a 0.2 ng/dL	Quimioluminescência	Vitros 5600 Ortho

Fonte: Autoria própria (2019).

O diagnóstico de osteoporose foi feito pela medida da DMO e expressa em gramas por centímetro ao quadrado (g/cm^2), que segundo critérios da Organização Mundial da Saúde, o T-score é usado em pacientes com idade ≥ 50 anos (referência à DMO de adultos jovens) maior ou igual a -1 desvio-padrão (DP), é considerada normal; entre -1 e $-2,5$ DP caracteriza baixa massa óssea (osteopenia) e abaixo de $-2,5$ DP, osteoporose. Quando o DP é menor ou igual a $-2,5$ associado à fratura, considera-se osteoporose estabelecida (DURAN et al., 2018).

A *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD), em publicação oficial de 2005, recomenda o uso Z-score para pacientes de até 49 anos de idade e a classificação baseada em T-score (OMS, 1994), fica restrita a pacientes com 50 anos ou mais, com a seguinte classificação: “abaixo do estimado para a faixa etária”: Z-score $\leq -2,00$; e “dentro do estimado para a faixa etária”: Z-score $> -2,00$ (SAMPAIO NETTO et al., 2007).

O diagnóstico de climatério e pós-menopausa é retrospectivo. Climatério compreende o período entre 40 e 65 anos de idade. Nesse, ocorre o declínio dos níveis sérico dos esteroides sexuais e elevação das gonadotrofinas FSH e LH. Por outro lado, a menopausa ou última menstruação da mulher é um fenômeno ou marco dentro do climatério; e, o seu diagnóstico é feito de forma retrospectiva após transcorrido 12 meses sem menstruar.

A dosagem de vitamina D é realizada pelas técnicas automatizadas como ELISA, quimioluminescência e eletroquimioluminescência. Nesse estudo foi utilizado a dosagem de vitamina D3 [25(OH)3] (produção endógena) e não a vitamina D2 [25(OH)D2] (de suplementação). Os valores de referência para vitamina D, no que tange os limites inferiores é controverso mesmo quando se utiliza o mesmo teste diagnóstico. A deficiência de vitamina D é considerada quando seus níveis séricos são inferiores a 20 ng/mL ($\leq 50 \text{ nmol/L}$). A insuficiência de vitamina D é reconhecida quando seu valor está entre 21 e 29 ng/mL ($\geq 50 \text{ nmol/L}$ e $\leq 75 \text{ nmol/L}$). Alguns estudos consideram e recomendam que os níveis de vitamina D devem ser superiores a 30 ng/mL ($\geq 75 \text{ nmol/L}$). (MARSHALL T et al., 2003; BURG R, et al., 2007; HOLLIS BW et al., 2008; Pal BR, WAGNER D et al., 2009; FARRELL CJ et al., 2012; RADOMINSKI SC et al., 2017).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística consistiu na obtenção de regressão múltipla entre a densitometria óssea em função das variáveis: idade, tempo de menopausa, circunferência abdominal, índice de massa corporal, 25 hidroxivitamina D, estrona, estradiol, globulina de ligação a hormônios sexuais, sulfato deidroepiandrosterona, progesterona, testosterona livre, fosfatase alcalina, cálcio, fósforo e osteocalcina.

Também foram investigadas possíveis dependências entre a idade e DMO de normalidade, osteopenia e osteoporose, assim como prováveis correlações entre a densitometria óssea com as mesmas variáveis com uso do método de Spearman.

As análises foram realizadas no ambiente de computação estatística R, adotando-se o nível de 5% de significância.

Em relação a análise dos resultados obtidos a partir dos métodos supracitados, utilizou-se as seguintes faixas de valores no Tabela 3 acerca da significância estimada de acordo com a literatura.

Tabela 3. Significância Estatística, conforme o valor de P

Valor de p	Significado
> 0,05	Não significativa
0,01 a 0,05	Significante
0,001 a 0,01	Muito significativa
< 0,001	Extremamente significativa

Fonte: Fisher, 1956.

A respeito dos coeficientes estimados pelo método de Spearman, a análise foi pautada nos valores de referência listados no Tabela 4, desconsiderando-se índices de correlação insignificante (faixa -0,3 a 0,3).

Tabela 4. Regras para interpretação do Coeficiente de Correlação de Spearman

Índice de correlação	Interpretação
0,9 a 1 (-0,9 a -1)	Correlação positiva/negativa muito alta
0,7 a 0,9 (-0,7 a -0,9)	Correlação positiva/negativa alta
0,5 a 0,7 (-0,5 a -0,7)	Correlação positiva/negativa moderada
0,3 a 0,5 (-0,3 a -0,5)	Correlação positiva/negativa baixa
0 a 0,3 (0 a -0,3)	Correlação insignificante

Fonte: Adaptado de Hinkle, Wiersma e Jurs (2003).

No caso do método de Spearman, cabe ressaltar a forma de interpretação do valor p (p-value). O valor p (ou probabilidade) é uma medida de quão provável, ou

provável é que qualquer correlação observada seja devida ao acaso. Os valores de p variam entre 0 (0%) e 1 (100%). Um valor de p próximo a 1 sugere que não há correlação além do acaso e que a suposição de hipótese nula (H_0) – de que não há correlação entre seus conjuntos de dados - está correta. Se seu valor- p estiver próximo de 0, a correlação observada provavelmente não será devida ao acaso e há uma probabilidade muito alta de que sua hipótese nula esteja errada. Nesse caso, você deve aceitar a hipótese alternativa (H_1) de que há uma correlação entre seus conjuntos de dados.

3.8 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Faculdade de Medicina de Campos (FMC), para as considerações éticas em 24/07/2019, tendo sido apreciado e aprovado em 28/7/2019 (CAAE: 17850719.2.0000.5244/ N° PARECER: 3.472.823).

4 RESULTADOS

Conforme o delineamento metodológico previamente citado, em um primeiro momento o conjunto de dados foi analisado por meio da estatística descritiva. Posteriormente, por intermédio de técnicas de regressão linear múltipla e coeficiente de correlação de Spearman, respectivamente, foram investigadas a intensidade e a relação entre as variáveis sob estudo.

O conjunto de dados utilizados para a construção e análise dos modelos foi composto por um total de 126 pacientes, nas quais foi analisada uma série de variáveis de caráter antropométricos, hormonais e bioquímicos, além dos resultados da densitometria óssea. A amostragem utilizada na variável idade da menopausa foi baseada em um total de 73 pacientes.

Neste contexto, o conjunto de dados pode ser analisado com o auxílio do gráfico em caixas (Figura 1). De maneira a facilitar a compreensão da referida figura, uma descrição mais detalhada do conjunto de dados é apresentada na Tabela 5.

Tabela 5. Estatística descritiva das variáveis de estudo

Variáveis	Min	1st Qu.	Mediana	Média	3rd Qu.	Máx	NA
ID (anos)	40,00	47,00	52,00	52,35	57,00	65,00	0
TEMNP (anos)	0,00	0,00	2,00	4,40	7,00	22,00	0
IDMNP (anos)	37,00	46,00	49,00	49,11	52,00	58,00	2
CIRABD (cm)	72,00	88	94,00	95,07	102,00	124,00	4
IMC (Kg/cm ²)	20,00	24	27,00	27,89	31,00	46,00	4
DO	0,00	0,00	1,00	0,6905	1,00	2,00	0
OH_D_25 (ng/mL)	12,7	23,18	28,55	29,48	32,55	109,00	0
E1 (pg/mL)	8,00	14,38	24,05	29,28	36,77	204,9	18
E2 (pg/mL)	5,00	17,30	20,00	35,06	36,65	188,00	11
SHBG (nmol/L)	11,00	32,00	41,55	45,18	53,6	154,00	24
S_DHEA (ug/dL)	15,00	43,35	60,00	64,76	84,10	214,00	55
PROG (ng/mL)	0,09	0,21	0,38	0,7085	0,60	7,5	24
TESTO_L (ng/mL)	0,00	0,14	0,25	0,30	0,42	1,2	0
FA (U/L)	15,00	57,00	65,50	67,67	82,00	100,00	27
CALCIO (mg/dL)	4,98	9,10	9,40	9,38	9,70	10,70	12
FOSF (mg/dL)	2,20	3,30	3,60	3,65	4,00	5,70	11
OC (ng/dL)	6,00	12,00	15,00	15,93	18,00	58,00	44

Min.- Mínimo; 1st Qu.- Primeiro Quartil; 3rd Qu.- Terceiro Quartil; Max.- Máximo. NA – Not Available (Não disponível)

ID- Idade, TEMNP- Tempo de Menopausa, IDMNP- Idade da Menopausa, CIRABD- Circunferência Abdominal, IMC- Índice de Massa Corporal, DO- Densimetria Óssea, OH_D_25- 25 hidroxivitamina D, E1- Estrona, E2- Estradiol, SHBG- Globulina de Ligação Hormônios Sexuais, S_DHEA- Sulfato de deidroepiandrosterona, PROG- Progesterona, TESTO_L- Testosterona Livre, FA- Fosfatase Alcalina, CALCIO- Cálcio sérico, FOSF- Fósforo, OC- Osteocalcina

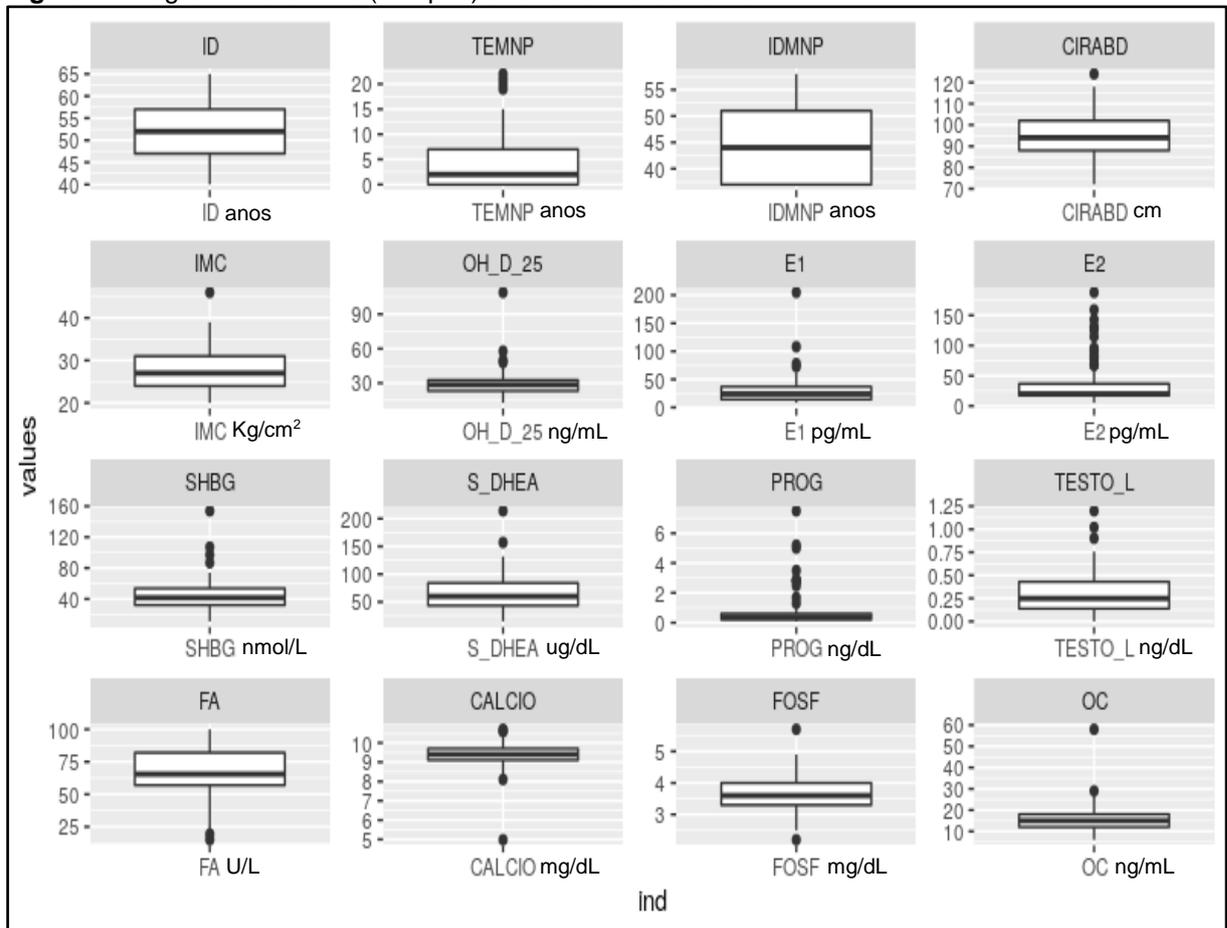
Fonte: Autoria própria (2019).

Os métodos de visualização melhoram nossa compreensão em relação aos dados de amostra e ajudam a fazer comparações entre elas. As plotagens de caixa (*Box Plots*) são uma ferramenta gráfica simples, mas poderosa, que pode ser usada no lugar de histogramas para atender a ambos os objetivos. Os Box Plots caracterizam uma amostra usando os percentis 25, 50 e 75 - também conhecidos como quartil inferior (Q1), mediana (m ou Q2) e quartil superior (Q3) - e o intervalo interquartil (IQR = Q3 – Q1) – usado na avaliação da variação do conjunto de dados – , que abrange os 50% centrais dos dados). Os pontos em preto no gráfico indicam valores atípicos, também denominados na literatura de *outliers*.

Vale chamar a atenção para a variável DO não continua. Quando se analisa a DO pode-se observar na mediana uma propensão a osteopenia ao considerar que nesta faixa etária (52 anos) a maior parte das mulheres estão na menopausa. Ao analisar o Q1 não indicou, nesta amostragem qualquer risco para alteração DMO,

entretanto no Q3 já observa anormalidades. O risco máximo para alterações da DMO ocorreu aos 65 anos.

Figura 1. Diagrama de caixas (box plot) das variáveis de estudo.



ID- Idade, TEMNP- Tempo de Menopausa, IDMNP- Idade da Menopausa, CIRABD- Circunferência Abdominal, IMC- Índice de Massa Corporal, OH_D_25- 25 hidroxivitamina D, E1- Estrona, E2- Estradiol, SHBG- Globulina de Ligação Hormônios Sexuais, S_DHEA- Sulfato de deidroepiandrosterona, PROG- Progesterona, TESTO_L- Testosterona Livre, FA- Fosfatase Alcalina, CALCIO- Cálcio sérico, FOSF- Fósforo, OC- Osteocalcina

Fonte: Autoria própria (2019).

A variável idade (ID) não apresentou pontos atípicos, a mediana indicou que ao menos metade das mulheres tem no máximo 52 anos, valor próximo a média de 52,35. O primeiro quartil (Q1) mostrou que pelo menos 25% da amostra tem idade inferior a 47 anos, logo 75% tem idade superior a Q1. O terceiro quartil (Q3) apontou que ao menos 75% dos indivíduos tem idade inferior a 52 anos, de maneira complementar no mínimo 25% tem idade superior a 57 anos. A variação do conjunto de dados foi baixa ao verificar a dispersão por meio do intervalo interquartil (Q3-Q1), que resultou em uma diferença de 10 anos de idade para 50% das mulheres.

Quanto a variável TEMNP (tempo de menopausa) constatou uma mediana de 2 anos aos 52 anos de idade, com valor de média de 4,4 anos. O primeiro quartil (Q1) mostrou 25% das mulheres da amostra tinham idade inferior aos 47 anos e não estavam na menopausa. Já o terceiro quartil (Q3) 75% das mulheres apresentam 7 anos de TEMNP aos 57 anos. Sendo que o intervalo interquartil (Q3-Q1) foi de 7 anos e com valores mínimos e máximos respectivamente de 0 anos e 22 anos já que a pesquisa foi realizada em mulheres pré e pós menopausa.

A análise da idade da menopausa (IDMNP) a mediana indicou que menos da metade das mulheres tem no máximo 49 anos, valor próximo a média de 49,11. O primeiro quartil (Q1) mostrou que pelo menos 25% da amostra tem idade inferior a 46 anos. O terceiro quartil (Q3) apontou que ao menos 75% dos indivíduos tem idade inferior a 52 anos, de maneira complementar no mínimo 25% tem idade superior a 37 anos e um máximo 58 anos. O intervalo interquartil (Q3-Q1) resultou em uma diferença de seis anos de idade para 50% das mulheres.

A variável CIRABD apresentou uma mediana de 94 cm e uma média de 95,07 cm. Esses valores são bem próximos e indica um pouco menos de 50% da amostra possuem esta medida de circunferência abdominal. A circunferência abdominal de 25% das mulheres no Q1 foi no máximo 88cm e 75% das mulheres no Q3 obtiveram no mínimo 102 cm. A circunferência abdominal máxima foi 124cm e a mínima de 72cm, enquanto o intervalo interquartil (Q3-Q1) representou 14cm para 50% das mulheres.

A variável IMC alcançou uma mediana de 27 Kg/m² e com valores muito próximo da média (27,89 Kg/m²) pressupondo que pouco menos de 50% da amostra tem índice de massa corpórea neste valor. No Q1 alcançou pelo menos 25% das mulheres tiveram no máximo 24 Kg/m² enquanto o Q3 indicou que no mínimo 75% tiveram 31 Kg/m². O intervalo interquartil (Q3-Q1) foi de 7 Kg/m² para 50% das mulheres, enquanto o valor máximo 46 Kg/m² e mínimo 20 Kg/m².

Ao analisar a variável 25-hidroxitamina D 25(OH) D observa-se que 50% das mulheres que compõem a amostra apresentam uma mediana de 28,55 ng/mL e a média bem próximo 29,48 ng/mL. O Q1 indicou que pelo menos 25% das mulheres apresentaram no máximo 23,18 ng/mL, enquanto 75% do Q3 adquiriram no mínimo 32,55 ng/mL. O intervalo interquartil (Q3-Q1) foi de 9,37 ng/mL, enquanto o valor máximo 109 ng/mL e mínimo 12,7 ng/mL. Constata-se valores máximos extremamente alto para risco de toxicidade.

Ao avaliar a variável o hormônio estrona (E1), pode-se observar uma média 29,48 ng/ml um pouco mais elevada que a mediana 24,05 ng/mL. Os valores da amostra que correspondem ao mínimo 8 ng/mL e que indicam o máximo foi 204,9 ng/mL. O Q1 indicou que pelo menos 25% do máximo da amostra foi 14,38 ng/mL e pelo Q3 a amostra de 75% o valor mínimo foi 36,65 ng/mL. O intervalo de dispersão interquartil foi de 22,27 ng/mL. Não apresentou valores atípicos já que a amostra e de mulheres na pré e pós-menopausa

A análise do variável estradiol (E2) indicou que menos de 50% da amostra apresentava uma mediana de 20 ng/mL, enquanto a média foi 35,06 ng/mL. O Q1 indicou pelo menos 25% das mulheres tiveram o máximo o nível estradiol de 17,3 ng/mL, enquanto o Q3 indicou o mínimo 75% das mulheres com níveis de estradiol de 36,65 ng/mL. O intervalo de dispersão interquartil foi 22,22 ng/mL, com valores máximo e mínimo de 188 ng/mL e 5,0 ng/mL. Esses valores são compatíveis com a amostra pré e pós-menopausa.

Na análise da variável globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) observa que a mediana foi de 41,55 nmol/L, enquanto o valor médio foi 45,18 nmol/L bem próximo, logo quase 50% da amostra tem no máximo este valor. No Q1 indicou que pelo menos 25% da amostra possuía valor de 32,0 nmol/L e pelo Q3 indicou que 75% da amostra apresentou nível de SBHG de 53,6 nmol/L. O intervalo interquartil foi de 21,6 nmol/L, enquanto valor mínimo 11,0 nmol/L e máximo 154,0 nmol/L. Constatase que valor máximo é discrepante do valor de referência.

Ao avaliar a variável S-DHEA, que mede o hormônio sulfato de deidroepiandrosterona, pode-se observar que metade de 50% das mulheres apresentam 60 ug/dL, com uma média de 64,76 ug/dL. O Q1 indicou que 25% das mulheres tiveram no máximo 43,35 ug/dL, enquanto o Q3 indicou que 75% das mulheres apresentam valores de 84,10 ug/dL. Com um intervalo de dispersão interquartil de 40,75 ug/dL, e valor máximo de 214 ug/dL e mínimo de 15 ug/dL. Observando que o valor mínimo e discrepante com o valor de referência.

A análise da variável progesterona (PROG) indicou que ao menos 50% das mulheres que compõem a amostra tem no máximo 0,38 ng/mL e a média 0,70 ng/dL acima da mediana. O Q1 indicou que pelo menos 25% das mulheres tiveram no máximo 0,21 ng/dL; enquanto o Q3 mostrou que o mínimo 75% das mulheres tiveram até 0,60 ng/dL. O intervalo de dispersão interquartil (Q3-Q1) foi 0,39 ng/dL e os valores mínimos e máximos foram respectivamente 0,09 e 7,5 ng/dL.

Na análise da variável testosterona livre (TESTO_L) observa que a média registrada foi de 0,30 ng/dL, enquanto a mediana foi 0,25 ng/dL, indicando que bem menos de 50% da amostra apresenta este valor. No Q1 indicou pelo menos 25% da amostra possui o valor de 0,14 ng/dL, enquanto no Q3 indicou que 75% da amostra apresentou nível de TESTO_L de 0,42 ng/dL. O intervalo interquartil (Q3-Q1) de 0,28 ng/dL, tendo como valor máximo de 1,2 ng/dL e mínimo de 0,00 ng/dL.

Ao avaliar os níveis séricos da fosfatase alcalina (FA), que mede a formação óssea pode-se observar que mais da metade de 50% das mulheres apresentam o nível sérico de 65,50 U/L, com uma média de 67,67 U/L. O Q1 indicou que menos de 25% das mulheres apresentam valor de 57,00 U/L e pelo Q3 indicou que 75% das mulheres apresentaram o valor sérico de FA de 82,00 U/L. Com intervalo de dispersão interquartil (Q3-Q1) de 25,00 U/L, e valor máximo de 100 U/L e mínimo de 15,00 U/L.

Na análise dos níveis séricos de cálcio observa que a mediana foi de 9,40 mg/dl, enquanto o valor médio foi de 9,38 mg/dL, logo quase 50% da amostra tem no máximo este valor. O Q1 indicou que menos de 25% da amostra apresentam o valor de 9,10 mg/dL e pelo Q3 indicou que 75% da amostra possui o valor sérico de cálcio de 9,70 mg/dL. O intervalo de dispersão interquartil (Q3-Q1) de 0,60 mg/dL tendo como valor máximo de 10,7 mg/dL e mínimo de 4,98 mg/dL. Observa-se que o valor mínimo é muito abaixo do valor de referência.

A análise do variável fósforo (FOSF) mostrou que a mediana foi de 3,60 mg/dL e com valor de média de 3,65 mg/dL, bem próximo os valores, logo quase 50% da amostra tem no máximo este valor. A amostra apresenta como valor máximo foi 5,70 mg/dl e valor mínimo foi 2,20 mg/dL. O Q1 indicou que pelo menos 25% da amostra apresentam 3,30 mg/dL de fósforo, enquanto no Q3 indicou que 75% da amostra possui o valor sérico de fósforo de 4,00 mg/dL. Com intervalo interquartil (Q3-Q1) de 0,70 mg/dL.

Na análise da variável osteocalcina (OC) pode-se observar que metade de 50% das mulheres possuem níveis séricos de OC de 15,00 mg/dL, com uma média bem próxima de 15,93 mg/dL. O Q1 indicou que menos de 25% da amostra apresentam o valor de 12,0 mg/dL e pelo Q3 indicou que 75% da amostra possui o valor sérico de fósforo de 18,0 mg/dL. O intervalo de dispersão interquartil (Q3-Q1) de 6,00 mg/dL tendo como valor máximo de 58,0 mg/dL e mínimo de 6,0 mg/dL. Observa valores mínimo e máximo atípicos ao analisar os valores de referência.

Para as análises estatísticas foi obtida a equação de regressão linear múltipla da Densidade óssea em função das variáveis: Idade do paciente em anos, Tempo de Menopausa, a Circunferência Abdominal, o Índice de Massa Corporal, 25 Hidroxi-Vitamina D, as dosagens séricas de Estrona, Estradiol, Progesterona, a Testosterona Livre, a Fosfatase Alcalina, Cálcio sérico, Fósforo, Sulfato de diidro-epiandrosterona e a Osteocalcina. A Tabela 6 sintetiza os coeficientes obtidos para todos os pacientes sob estudo.

Cabe salientar que o modelo considerando os subconjuntos de pacientes no climatério pré e pós menopausa foi inconclusivo, uma vez que este subconjunto de dados apresentava uma grande quantidade de dados faltantes, que impossibilitou, por sua vez, a geração do modelo de regressão linear múltipla. Ademais, foram obtidos os coeficientes de correlação entre todas as variáveis e estão apresentados nas Tabelas de 8 a 21.

A Tabela 6 apresenta o modelo de regressão linear múltipla, tendo como variável dependente a Densitometria Óssea (DO). Considerando-se nível de significância de 5% ($P \leq 0,05$), pode-se observar na coluna P que (E2, S_DHEA e PROG), são estatisticamente relevantes para a predição de DMO, compondo assim a seguinte equação:

$$DO = 3,216954 - \mathbf{0,007904 * E2} + 0,006676 * S_DHEA - \mathbf{1,214517 * PROG}$$

Com base na equação, observa-se que os coeficientes destacados em negrito refletem as duas variáveis que impactam para DMO de normalidade. Em outras palavras, a medida em que os valores de tais atributos são incrementados, há uma propensão das pacientes para DMO de normalidade ($DO=0$). Neste subconjunto, a PROG apresenta-se como o atributo mais relevante para o referido diagnóstico, seguido do E2. De modo oposto, observa-se que o S_DHEA, cujo coeficiente é positivo, contribui para a osteoporose ($DO=2$), ou seja, o aumento dos valores em tal variável tende a incrementar a variável dependente DO.

Tabela 6. Resultados da regressão linear múltipla da densitometria óssea das pacientes sob estudo em função das variáveis antropométricas, hormonais e bioquímicas. (Melhores valores destacados em negrito).

	Coefficiente	P
(Intercept)	3,216954	0,21018
ID	0,055231	0,08118
TEMNP	-0,004107	0,84898
CIRABD	-0,026679	0,09381
IMC	-0,045248	0,13983
OH_D_25	-0,011565	0,3581
E1	0,001706	0,82192
E2	-0,007904	0,01464
SHBG	-0,002113	0,75569
S_DHEA	0,006676	0,00521
PROG	-1,214517	0,02318
TESTO_L	-0,363508	0,37983
FA	0,002925	0,55655
CALCIO	-0,008151	0,95611
FOSF	-0,249417	0,36967
OC	-0,006512	0,70872

ID- Idade, TEMNP- Tempo de Menopausa, CIRABD- Circunferência Abdominal, IMC- Índice de Massa Corporal, OH_D_25- 25 hidroxivitamina D, E1- Estrona, E2- Estradiol, SHBG- Globulina de Ligação Hormônios Sexuais, S_DHEA- Sulfato de deidroepiandrosterona, PROG- Progesterona, TESTO_L- Testosterona Livre, FA- Fosfatase Alcalina, CALCIO- Cálcio sérico, FOSF- Fósforo, OC- Osteocalcina
Fonte: A autoria própria (2019)

Uma importante questão no âmbito da saúde óssea diz respeito a relação entre idade (ID) e a DO dos pacientes. Como pode ser observado na Tabela 7, que demonstra a existência de uma maior prevalência de osteopenia na pós-menopausa, quando se compara com a pré-menopausa, evidenciando que o hipoestrogenismo tem uma influência na densidade mineral óssea.

Tabela 7. Taxa de prevalência de densidade mineral óssea nas pacientes no climatério pré-menopausa e pós-menopausa

	População	Frequência			Prevalência		
		DO=0	DO=1	DO=2	DO=0	DO=1	DO=2
Pré-menopausa	53	36	13	4	67,92%	24,53%	7,54%
Pós-menopausada	73	18	47	8	24,66%	64,38%	10,96%

DO=0 (Normal); DO=1 (Osteopenia); DO=2 (Osteoporose)

Fonte: A autoria Própria (2019)

De acordo com os resultados da Tabela 8, nota-se a existência de correlações entre a variável dependente DO e a idade (ID), e que tais resultados são

estatisticamente significativos, uma vez que o *p-value* é menor do que *p* estipulado (5%).

Tabela 8. Correlação da Densidade Mineral Óssea (DMO) com a idade (ID).

Variável independente	Variável dependente	Número de observações	Correlação	<i>p-value</i>
ID	DMO	126	0,37	0,0000205

ID- Idade; DMO- Densidade Mineral Óssea

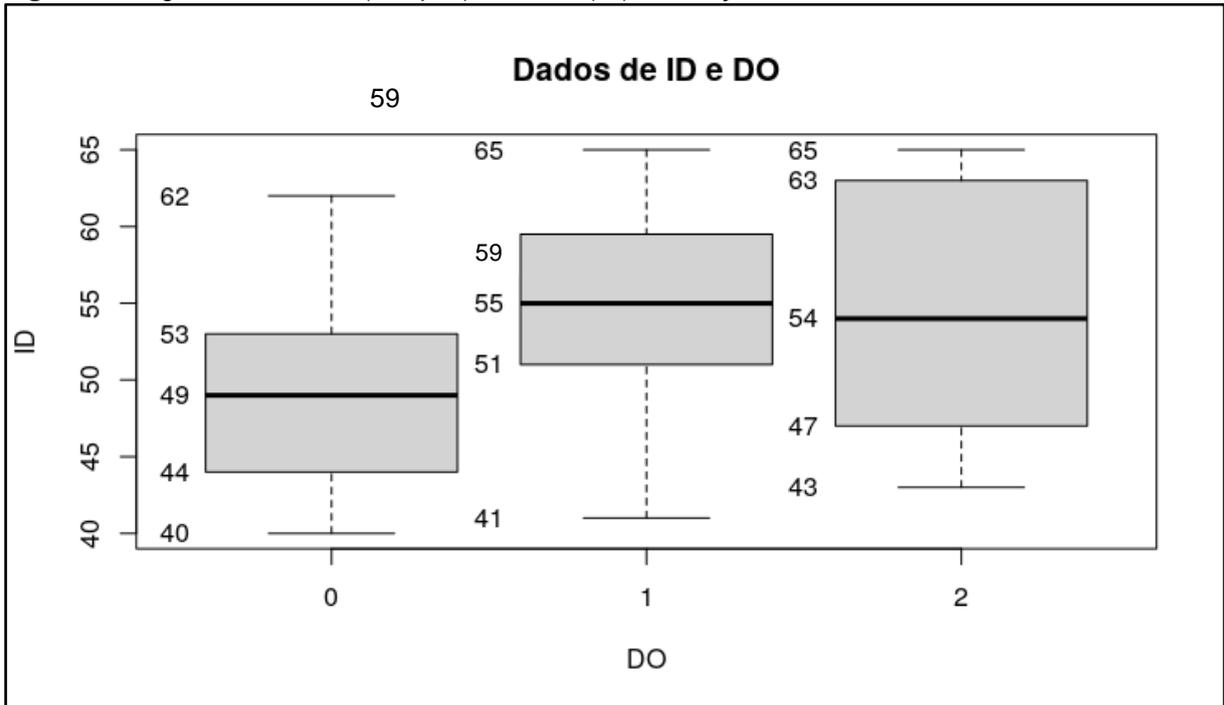
Fonte: Autoria Própria (2019)

Dado que a idade é um fator de risco para diversas doenças, faz-se necessária a investigação de possíveis dependências/relações entre a Densidade Mineral Óssea de normalidade (DO=0), osteopenia (DO=1) e osteoporose (DO=2). Tais características são ilustradas na Figura 2.

De acordo com a Figura 2, observa-se que entre as pacientes com DMO de normalidade (DO=0), ao menos metade tem no máximo 49 anos (Q2 ou mediana). O primeiro quartil (Q1) mostrou que pelo menos 25% da amostra tem menos de 44 anos de idade. Avaliando-se o terceiro quartil (Q3), pelo menos 75% dos indivíduos têm idade inferior a 53 anos. Ao avaliar a dispersão por meio do intervalo interquartil (Q3-Q1), observou-se uma diferença de idade de nove anos para 50% das mulheres.

Ao analisar as pacientes com osteopenia (DO=1), pouco menos da metade tem no máximo 55 anos (mediana). O Q1 indicou que 25% da amostra tem acima de 51 anos de idade. Na análise do Q3, ao menos 75% dos indivíduos têm 59 anos de idade. O intervalo de dispersão interquartil (Q3-Q1) apresentou uma diferença de idade de 8,5 anos para 50% das mulheres.

Figura 2. Diagrama de caixas (box plot) da idade (ID) em função dos diferentes níveis Densitométricos.



DO=0 (Normal); DO=1 (Osteopenia); DO=2 (Osteoporose)

Fonte: Autoria Própria (2019)

As pacientes com osteoporose (D=2) analisadas pela idade, ao menos 50% das mulheres tem no máximo 54 anos. Avaliando o Q1 evidencia que 25% da amostra tem 47 anos de idade, enquanto pelo Q3 observa-se que 75% da amostra analisada das mulheres tem 63 anos de idade. Apresentando um intervalo de dispersão interquartil (Q3-Q1) uma diferença de idade de 16 anos para 50% das mulheres.

Um outro questionamento diz respeito à influência da vitamina D nos níveis séricos dos marcadores bioquímicos e antropométricos. Para tal, fez-se necessário estudar a correlação da vitamina D com níveis séricos da osteocalcina, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e o índice de massa corporal. Diante deste cenário, avaliou-se prováveis correlações entre tais variáveis por intermédio do Método de Spearman (Tabela 9).

Pautados nos resultados ilustrados na Tabela 9, pode-se avaliar que não existem correlações entre a vitamina D com as demais variáveis, uma vez que os valores considerados ótimos (coluna "Correlação") estão situados nos extremos da faixa de valores de referido método [-1,1] (ver Tabela 4). Ademais, todos os valores de p (p-value) indicam que devem-se aceitar o H0, ou seja, que não há correlações entre os dados.

Tabela 9. Correlação da vitamina D com níveis séricos da osteocalcina (OC), cálcio, fósforo (FOSF), fosfatase alcalina (FA) e o índice de massa corporal (IMC).

Variáveis	Variável	Número de observações	Correlação	p-value
OC	VIT_D	82	0,00	0,9958
FOSF	VIT_D	115	0,10	0,3045
FA	VIT_D	99	0,03	0,7568
CALCIO	VIT_D	114	0,02	0,8011
IMC	VIT_D	122	0,01	0,9151

OC- Osteocalcina; FOSF-fósforo; FA- Fosfatase Alcalina; CALCIO – Cálcio; IMC- Índice de Massa Corpórea; VIT_D- Vitamina D

Fonte: Autoria Própria (2019)

A interferência do índice de massa corporal nos níveis séricos de esteroides sexuais é um importante tópico em estudos relacionados a DMO. Para tal, é de suma importância investigar a relação do IMC sobre os esteroides sexuais (estradiol, estrona, testosterona, progesterona e S-DHEA), possibilitando assim avaliar possíveis interferências de tais variáveis em pacientes em pré e pós-menopausa. As Tabelas 10 e 16 ilustram as métricas de correlação de Spearman para ambas as fases da menopausa.

Tabela 10. Correlação de Spearman em pacientes em pré-menopausa

Variáveis	Variável	Número de observações	Correlação	p-value
E1	IMC	42	-0,17	0,2958
E2	IMC	44	-0,28	0,0616
TESTO_L	IMC	47	0,19	0,1778
PROG	IMC	38	0,20	0,229
S_DHEA	IMC	31	0,03	0,8692

E1- Estrona; E2- Estradiol; TESTO_L- Testosterona Livre; PROG- Progesterona; S_DHEA- Sulfato de Diidroepiandrosterona; IMC- Índice de Massa Corpórea

Fonte: Autoria Própria (2019)

Os valores apresentados na Tabela 10 evidenciam a não correlação do IMC com as demais variáveis no período pré-menopausa, uma vez que os valores considerados ótimos estão distantes da faixa de referência do método, além do valor do **p** não mostrar significância entre as correlações.

Tabela 11. Correlação entre DO e Níveis Hormonais na pré-menopausa. (Melhores valores destacados em negrito).

Variáveis	Variável	Número de observações	Correlação	p-value
E1	DMO	43	0,11	0,4695
E2	DMO	45	-0,01	0,9454
TESTO_L	DMO	53	-0,06	0,6572
PROG	DMO	38	-0,32	0,0528
S_DHEA	DMO	31	0,13	0,483
VIT_D	DMO	53	0,02	0,8819
SHBG	DMO	42	0,1	0,513

E1- Estrona; E2- Estradiol; TESTO_L- Testosterona Livre; PROG- Progesterona; S_DHEA- Sulfato de Diidroepiandrosterona; VIT D- Vitamina D; SHBG- Globulina Ligadora a Hormônios Sexuais; DMO- Densidade Mineral Óssea

Fonte: Autoria Própria (2019)

Avaliando-se os coeficientes sumarizados na Tabela 11, observa-se em diferente espectro correlação entre DMO, progesterona (PROG). Ademais, apresenta dado estatisticamente insignificante ($p > 0,05$).

Nas mulheres pré-menopausa fazendo a análise da Tabela 11 a DMO apresentou correlação inversa (-0,32) com progesterona (PROG). Quando o resultado dos níveis de progesterona é baixo, aumenta o risco para osteoporose. Já a associação entre DMO e progesterona, apresentaram uma significância estatística. Podendo ser explicado pela ação da progesterona, no tecido ósseo ao estimular a formação óssea, evitando, assim a perda óssea

Tabela 12. Correlação entre DMO e Níveis Antropométricos na pré-menopausa. Melhores valores destacados em negrito.

Variáveis	Variável	Número de observações	Correlação	p-value
CIRABD	DMO	51	-0,44	0,0012
IMC	DMO	52	-0,52	0,0
ID	DMO	53	0,21	0,1288

CIRABD- Circunferência Abdominal; IMC- Índice de Massa Corpórea; ID-Idade; DMO- Densidade Mineral Óssea.

Fonte: Autoria Própria (2019)

De acordo com a análise estatística da amostragem em questão (Tabela 12) ficou estabelecido que: a circunferência abdominal e o IMC têm correlação inversa com a DMO, havendo um aumento na probabilidade de uma densidade óssea de boa qualidade, onde foi apurada uma significância de $p = 0,0012$ e $p = 0,0$, respectivamente.

Tabela 13. Correlação entre DMO e Níveis Bioquímicos na pré-menopausa

Variáveis	Variável	Número de observações	Correlação	p-value
CALCIO	DMO	49	0,16	0,2803
FOSF	DMO	51	-0,09	0,5078
OC	DMO	36	0	0,9867
FA	DMO	44	-0,42	0,0046

CALCIO – Cálcio; FOSF- Fósforo; OC- Osteocalcina; FA- Fosfatase Alcalina; DMO- Densidade Mineral Óssea

Fonte: Autoria Própria (2019)

A Tabela 13 mostrou que os níveis bioquímicos (cálcio, fósforo e osteocalcina) não têm correlação com a DMO na pré-menopausa. Os dados não são estatisticamente significantes, pois $p \geq 0,05$. Mas a fosfatase alcalina tem correlação inversa com a densidade óssea, sendo estatisticamente significativa no diagnóstico da osteoporose.

Tabela 14. Correlação entre vitamina D e os esteroides sexuais na pré-menopausa

Variáveis	Variável	Número de observações	Correlação	p-value
E1	VIT_D	43	0,15	0,34
E2	VIT_D	45	0,08	0,6238
TESTO_L	VIT_D	73	-0,01	0,9157
PROG	VIT_D	38	-0,21	0,1955
S_DHEA	VIT_D	31	0,02	0,907
SHBG	VIT_D	42	0,07	0,6389

E1- Estrona; E2- Estradiol; TESTO_L- Testosterona Livre; PROG- Progesterona; S_DHEA- Sulfato de Diidroepiandrosterona; SHBG- Globulina Ligadora a Hormônios Sexuais; VIT_ D- Vitamina D.

Fonte: Autoria própria (2019).

Na Tabela 14 ficou estabelecido que a vitamina D não apresentou níveis significativos estatisticamente associados aos esteroides sexuais na pré-menopausa.

Tabela 15. Correlação entre vitamina D e E1; E2; Cálcio; Circunferência abdominal; IMC na densidade óssea na pré-menopausa.

Variáveis	Variável	DO=0		DO=1		DO=2	
		Correlação	p-value	Correlação	p-value	Correlação	p-value
E1	VIT_D	0,32	0,0953	-0,23	0,4985	-0,23	0,4985
E2	VIT_D	0,05	0,8027	0,08	0,8305	0,08	0,8305
CALCIO	VIT_D	0,14	0,4327	-0,14	0,6613	-0,14	0,6613
CIRABD	VIT_D	-0,2	0,2606	0,28	0,3525	0,28	0,3525
IMC	VIT_D	-0,29	0,0961	0,12	0,7047	0,12	0,7047

E1- Estrona; E2- Estradiol; CALCIO- Cálcio; CIRABD - Circunferência abdominal; IMC- Índice de Massa Corporal; VIT_ D- Vitamina D.

Fonte: Autoria própria (2019).

Mediante a análise da correlação entre vitamina D com as demais variáveis (E1; E2; Cálcio; CIRABD; IMC) apenas na pré-menopausa, confirmou-se que não existe nenhuma correlação estatisticamente significativa com a densidade óssea.

Tabela 16. Correlação de Spearman em pacientes em pós-menopausa. Melhores valores destacados em negrito.

Variáveis	Variável	Número de observações	Correlação	p-value
E1	IMC	62	0,28	0,0286
E2	IMC	68	0,23	0,065
TESTO_L	IMC	70	0,22	0,0627
PROG	IMC	63	-0,34	0,0065
S_DHEA	IMC	38	-0,13	0,4483

E1- Estrona; E2- Estradiol; TESTO_L- Testosterona Livre; PROG- Progesterona; S_DHEA- Sulfato de Diidroepiandrosterona; IMC- Índice de Massa Corpórea

Fonte: Autoria Própria (2019)

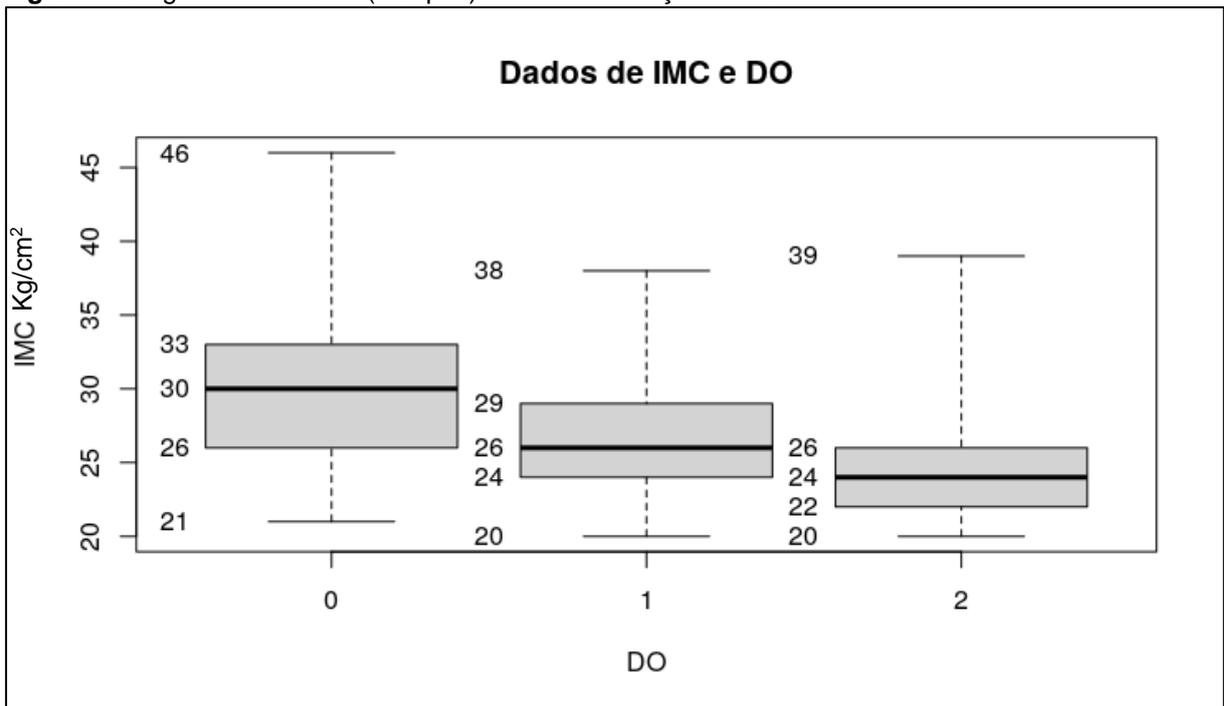
Avaliando-se os coeficientes sumarizados na Tabela 16 observam-se, em diferentes espectros correlações entre IMC, progesterona (PROG) e E1. Ademais, os dados são estatisticamente significantes ($p \leq 0,05$).

Ao analisar o IMC com o nível hormonal estrona (E1), observa-se que valor de p-value apresentou uma significância (0,0286). Mesmo que o coeficiente de correlação seja menor de 0,3 (0,28) indica uma insignificância entre IMC e E1.

Quando se analisa o IMC com nível de progesterona (PROG), observa-se uma correlação inversa (-0,34), ou seja, ao aumentar IMC, o nível sérico do hormônio progesterona (PROG) diminui. Tal fato pode ser explicado pela produção da progesterona a partir da puberdade pelo corpo lúteo e a placenta durante a gravidez (FEBRASGO, 2010).

Estudos indicam uma influência do IMC na qualidade óssea, independentemente das pacientes se encontrarem na pré ou pós-menopausa. A avaliação de tais informações com a DO podem evidenciar possíveis relações, bem como averiguar a hipótese que pacientes com maior IMC tem DMO melhor. Por intermédio de medidas descritivas oriundas do conjunto de dados, o gráfico BoxPlot (Figura 3) descreve a relação do IMC com os diferentes valores de DO.

Figura 3. Diagrama de caixas (box plot) do IMC em função dos diferentes níveis Densitométricos



DO=0 (Normal); DO=1 (Osteopenia); DO=2 (Osteoporose)

Fonte: Autoria Própria (2019)

De acordo com a Figura 3, observa-se que as pacientes com densidade óssea (DO=0) dentro da normalidade apresenta o IMC em Kg/cm² de 30 o que corresponde menos da metade tem no máximo este valor. O primeiro quartil (Q1) mostrou que pelo menos 25% da amostra tem IMC 26 Kg/cm². Avaliando o terceiro quartil (Q3) pelo menos 75% da amostra tem mínimo de IMC 33 Kg/cm². Ao avaliar o grau de dispersão pelo intervalo de interquartil (Q3-Q1) observa-se uma diferença de 7 Kg/cm² em 50 % das mulheres.

Ao analisar as pacientes com osteopenia (DO=1) obteve-se um índice de massa corporal (IMC) em 50% da amostra de 26 Kg/cm². O Q1 indicou que pelo menos 25% das mulheres tiveram no máximo IMC de 24 Kg/cm²; enquanto o Q3 apontou que

no mínimo 75% das mulheres tiveram IMC de 29 Kg/cm². O intervalo interquartil (Q3-Q1) na metade da amostra foi de 5 Kg/cm².

Das pacientes com osteoporose (DO=2) analisadas pelo IMC, ao menos 50% têm no máximo 24 Kg/cm². Avaliando o Q1 constata-se que 25% da amostra têm IMC 22 Kg/cm², enquanto pelo Q3 75% das mulheres têm IMC 26 Kg/cm², apresentando um intervalo de dispersão interquartil (Q3-Q1), ou seja, uma diferença de IMC 4 Kg/cm² para 50% das mulheres analisadas.

Tabela 17. Correlação entre DMO e Níveis Hormonais na pós-menopausa. Melhores valores destacados em negrito.

Variáveis	Variável	Número de observações	Correlação	p-value
E1	DMO	65	-0,2	0,1112
E2	DMO	70	-0,24	0,0502
TESTO_L	DMO	64	-0,1	0,4091
PROG	DMO	64	0,15	0,2398
S_DHEA	DMO	40	0,31	0,049
VIT_D	DMO	73	-0,09	0,4688
SHBG	DMO	60	0,25	0,0519

E1- Estrona; E2- Estradiol; TESTO_L- Testosterona Livre; PROG- Progesterona; S_DHEA- Sulfato de Diidroepiandrosterona; VIT_D – Vitamina D; SHBG- Globulina Ligadora a Hormônios Sexuais; DMO- Densidade Mineral Óssea

Fonte: Autoria própria (2019).

Estatisticamente ficou comprovado na pesquisa que o estrogênio tem correlação inversa, o S_DHEA e o SHBG apresentam correlação direta (Tabela 17). Então, quando se obtêm níveis elevados de S_DHEA, a densidade óssea apresenta uma menor propensão para osteopenia e osteoporose. Entretanto, o SHBG tem níveis aumentado com a idade e reduz a quantidade de estrogênio livre, dessa forma, diminui a DMO. Os resultados mostraram que o estradiol tem uma correlação inversa com a densidade óssea.

Tabela 18. Correlação entre DMO e Níveis Antropométricos na pós-menopausa. Melhores valores destacados em negrito.

Variáveis	Variável	Número de observações	Correlação	p-value
CIRABD	DMO	71	-0,42	0,0000304
IMC	DMO	70	-0,42	0,0000304
ID	DMO	73	0,11	0,3654
TEMNP	DMO	73	0,1	0,3818
IDMNP	DMO	73	0,01	0,9158

CIRABD- Circunferência Abdominal; IMC- Índice de Massa Corpórea; ID-Idade; TEMNP- Tempo de Menopausa; IDMNP- Idade da Menopausa; DMO- Densidade Mineral Óssea.

Fonte: Autoria própria (2019).

Com base nos resultados encontrados (Tabela 18) sobre a correlação entre DMO e níveis antropométricos na pós-menopausa, achou-se uma correlação inversa em circunferência abdominal e IMC, obtendo-se no mesmo resultado (-0,42 $p=3e-04$). O que pode ser confirmado através de outros estudos feitos anteriormente.

Tabela 19. Correlação entre DMO e Níveis Bioquímicos na pós-menopausa

Variáveis	Variável	Número de observações	Correlação	p-value
CALCIO	DMO	65	-0,07	0,5686
FOSF	DMO	64	-0,12	0,3624
OC	DMO	46	0,08	0,5785
FA	DMO	55	-0,08	0,5828

CALCIO – Cálcio; FOSF- Fósforo; OC- Osteocalcina; FA- Fosfatase Alcalina; DMO- Densidade Mineral Óssea

Fonte: Autoria própria (2019).

Os resultados apresentados acima (Tabela 19) demonstraram que os níveis bioquímicos da presente dissertação não indicam correlação com a DMO na pós-menopausa. Esses resultados não são estatisticamente significantes, considerando-se que $p \geq 0,05$.

Tabela 20. Correlação entre vitamina D e os esteroides sexuais na pós-menopausa

Variáveis	Variável	Número de observações	Correlação	p-value
E1	VIT_D	65	0,03	0,8238
E2	VIT_D	70	-0,02	0,8847
TESTO_L	VIT_D	64	-0,19	0,1341
PROG	VIT_D	60	-0,01	0,9182
S_DHEA	VIT_D	40	0,3	0,0609
SHBG	VIT_D	60	-0,01	0,9182

E1- Estrona; E2- Estradiol; TESTO_L- Testosterona Livre; PROG- Progesterona; S_DHEA- Sulfato de Diiidroepiandrosterona; SHBG- Globulina Ligadora a Hormônios Sexuais; VIT_D- Vitamina D

Fonte: Autoria própria (2019).

Na Tabela 20 da presente dissertação ficou estabelecido que a vitamina D não apresentou níveis significativos estatisticamente associados aos esteroides sexuais na pós-menopausa.

Tabela 21. Correlação entre vitamina D e E1; E2; Cálcio; Circunferência abdominal; IMC na densidade óssea na pós-menopausa

Variáveis	Variável	DO=0		DO=1		DO=2	
		Correlação	p-value	Correlação	p-value	Correlação	p-value
E1	VIT_D	-0,24	0,4262	0,11	0,4789	0,08	0,8435
E2	VIT_D	-0,2	0,4469	-0,06	0,7093	0,52	0,1543
CALCIO	VIT_D	-0,07	0,8231	-0,09	0,5697	-0,53	0,1762
CIRABD	VIT_D	-0,05	0,8624	0,1	0,5298	0,49	0,1526
IMC	VIT_D	-0,11	0,6714	0,06	0,7066	0,36	0,3129

E1- Estrona; E2- Estradiol; CALCIO- Cálcio; CIRABD - Circunferência abdominal; IMC- Índice de Massa Corporal; VIT_D- Vitamina D; DO – Densitometria Óssea.

Fonte: Autoria própria (2019).

De acordo com a análise da correlação entre vitamina D com as demais variáveis (E1; E2; Cálcio; CIRABD; IMC) na pós-menopausa, ficou evidenciado que não há nenhuma correlação estatisticamente significativa com a densidade óssea.

5 DISCUSSÃO

O presente trabalho teve como objetivo geral analisar e correlacionar os níveis séricos de vitamina D, níveis bioquímicos e hormonais com a densidade mineral óssea (DMO) nas mulheres no climatério (40 aos 65 anos).

A amostra do estudo foi de 126 mulheres, cujos dados foram colhidos de prontuários médicos de uma clínica de saúde privada. As variáveis analisadas foram as sociodemográficas, antropométricas, densitometria óssea (DO), medidas laboratoriais como a de 25-hidroxivitamina D, estrona, estradiol, hormônio ligador de proteína sexual, sulfato de diidroepiandrosterona, progesterona, testosterona livre, fosfatase alcalina, cálcio, fósforo e osteocalcina.

Vários estudos têm demonstrado que a prevenção da osteoporose está ligada diretamente ao estilo de vida (exercícios físicos), reserva de vitamina D e cálcio desde a primeira infância e no decorrer de toda vida (ZHANG et al., 2014; KRUGER; WOLBER, 2016; JIANG et al., 2019; TOMLINSON et al. 2019).

A osteoporose se manifesta mais comumente nos idosos e às vezes tem origem na infância e no adulto jovem quando o pico resultante de massa óssea é baixo. O IMC e o tecido adiposo podem não ser fatores de prevenção da osteoporose e, dependendo de maiores índices, pode gerar um aumento de fraturas de tornozelo, braço e úmero. IMC não muito elevado, perfil endócrino, idade, são preditores significativos das características do DMO em adultos e idosos. (ZHANG et al., 2014; KRUGER; WOLBER, 2016; JIANG et al., 2019; TOMLINSON et al. 2019). Na

amostragem do presente estudo foram avaliadas 126 mulheres, sendo que (53) pacientes estavam na pré-menopausa e (73) na pós-menopausa. A média de idade foi de 52 anos. A DMO na pré-menopausa estava normal em (36), a osteopenia em (13) e a osteoporose em quatro mulheres. Já na pós-menopausa a DMO estava normal em (18), a osteopenia em (47) e a osteoporose, presente em oito mulheres.

São escassos os estudos que falam sobre a prevalência da osteoporose na pré-menopausa. Londono et al. (2013) analisaram os fatores de risco e prevalência de osteoporose em mulheres na pré-menopausa, em uma casuística de 795 mulheres de baixo poder econômico que realizaram a DO, e os resultados demonstraram que a osteopenia foi de 30,5% e osteoporose em 4,8%. O perfil sociodemográfico era de mulheres dona de casa e analfabetas. Na presente pesquisa ficou evidenciado que a DMO foi normal em 67,92%, a osteopenia (24,53%) e a osteoporose (7,54%), diferindo significativamente dos resultados de Londono et al. (2013). Esta diferença sugere ser devido às diferenças sociodemográficas, pois as pacientes deste estudo tinham plano de saúde ou passaram por consulta particular. Portanto, eram de condições socioeconômicas melhores.

Vale enfatizar que a prevalência da osteoporose na pós-menopausa no Brasil é altamente variável devido às diferenças na metodologia do estudo, na seleção dos participantes e na definição da doença.

Em relação a DO e a idade de ocorrência, vale ressaltar que quanto mais idade, maior a incidência de osteoporose e maior o risco de fraturas em mulheres na pós-menopausa. As evidências científicas demonstram que com o envelhecimento, para cada 20 anos de acréscimo na idade, o risco de fraturas aumenta quatro vezes, independente do diagnóstico de osteoporose (BURR, 1997; ENSRUD, 2013; VEIGASILVA et al., 2015; KRUGER; WOLBER, 2016; ALI, 2018).

Estudo realizado por Silva et al. (2015), que analisaram a DMO após a menopausa, revelaram que 36,5% tinham DMO normal, osteopenia 49,8% e osteoporose de 13,7%, constatada através da DO. Também foi demonstrado pelos autores Bacarro et al. (2015) e Fistarol et al. (2019) que a prevalência de osteoporose varia entre 22 a 33%. Os resultados da DMO encontrados nesta pesquisa foram normais em 24,66%, osteopenia em 64,38% e osteoporose em 10,94%. Ou seja: constata-se que a prevalência de osteoporose foi menor nesta pesquisa. Observa-se que no presente estudo houve, ainda, um acréscimo de osteopenia de 14,58% e, portanto, pode ser um indicativo de maior probabilidade de evoluir para osteoporose

com o aumento da idade. De fato, a média de idade da nossa casuística é de menor risco para osteoporose e não permite fazer tal ilação.

O nível sérico de 25(OH)D é cerca de 20% menor em pessoas obesas do que com peso normal (ARDAWI et al., 2011), justificando a maior prevalência (40 a 80%) de deficiência de 25(OH) D em obesas (LAGUNOVA et al., 2009). Os níveis baixos não parecem ter consequências adversas para a saúde óssea na obesidade. Com relação ao IMC, a associação da vitamina D é independente no estudo em questão. As mulheres na pré-menopausa apresentaram o IMC normal, de 24 Kg/cm², e o nível sérico de 25(OH)D de 23,18 ng/mL. Já nas mulheres na pós-menopausa o IMC de 27,89 Kg/cm² considerada pré-obesa, e o de 25(OH)D de 29,48 ng/mL não apresentavam obesidade.

Ao correlacionar, nesta pesquisa, os níveis séricos de vitamina D com os níveis séricos da osteocalcina, cálcio, fósforo e fosfatase alcalina não se evidenciou diferença estatística significativa. Este resultado é diferente do encontrado no estudo realizado por Peters; Martini (2010).

Níveis reduzidos de vitamina D em mulheres com osteoporose na pós-menopausa podem levar a alterações no metabolismo do cálcio e do hormônio paratiroidiano, assim como à atividade osteoblástica e à mineralização da matriz defeituosas, gerando dessa forma um distúrbio da densidade mineral óssea (MILIVOJAC, 2015). A falta da vitamina D gera distúrbios musculares e aumento do risco de quedas e fraturas (DAWSON-HUGHES et al., 2005). A taxa de massa óssea tem seu declínio após os 35 anos. Com um percentual equivalente a 0,4% ao ano, ocorre um aumento dessa perda na menopausa cerca de 2 a 5% ao ano, nos primeiros cinco a dez anos, e logo após reduz para 1% ao ano (RAMOS et al., 2018 *apud* SHORGE et al., 2011). Os resultados desta pesquisa demonstraram que os níveis de vitamina D na pré e após a menopausa eram de 23,18 ng/mL e 29,48 ng/mL, respectivamente.

Os níveis séricos de cálcio encontrados neste estudo na pré e após a menopausa foram de 9,10 mg/dL e 9,38 mg/dL, respectivamente, e, portanto, estavam dentro de valores de referência de normalidade. Os estudos mostraram que a suplementação de cálcio com a suplementação de vitamina D em mulheres na pós-menopausa saudáveis geram uma pequena melhora na DMO do quadril, mas não reduzem significativamente a fratura de quadril (JACKSON et al., 2006). Além disso,

aumentou a incidência de cálculos renais no trato urinário (JACKSON et al., 2006; PRENTICE et al., 2012; KAHWATI et al. 2018).

O fósforo é um dos minerais ósseos necessário para o crescimento e manutenção do esqueleto (MASLIN; DENNISON, 2019). Altos níveis de fosfato no sangue reduzem a formação da forma ativa da vitamina D (calcitriol) nos rins, diminui o cálcio no sangue e aumenta a liberação de PTH e a redução da excreção urinária de cálcio, o que é prejudicial à saúde óssea (PETERS; MARTINI, 2010). Na nossa casuística os níveis séricos de fósforo eram de 3,30 mg/dL na pré-menopausa e de 3,65 mg/dL após a menopausa. Além disso, não apresentaram diferença estatística significativa nos dois grupos de mulheres, pré e após a menopausa.

Em relação aos níveis séricos de osteocalcina e fosfatase alcalina em correlação com a DMO, na presente pesquisa, também não se encontrou diferença estatística significativa na pré ou após a menopausa. A osteocalcina foi de 12,0 mg/dL e a fosfatase alcalina de 57,0 U/L na pré- menopausa e após a menopausa a osteocalcina foi de 15,93 mg/dL, e a fosfatase alcalina 67,67 U/L. As principais funções fisiológicas da osteocalcina são manter a taxa de hidroxapatita e estar envolvido na remodelação óssea através de um mecanismo de feedback negativo (LIU, 2010). Com relação a fosfatase alcalina óssea pode-se dizer que ela aumenta a formação óssea e serve como um marcador para o acompanhamento do tratamento da osteomalácia com a vitamina D (VIEIRA, 1999). Alexandre et al. (2006) e Stein; Lian (1993) demonstraram que a fase de produção da matriz colágeno coincide com a produção de fosfatase alcalina óssea, enquanto a mineralização se dá com maior produção de osteocalcina.

A correlação dos esteroides sexuais e o IMC encontrados nesta pesquisa mostrou que na pré-menopausa não teve significância estatística, diferentemente da pós-menopausa, onde se verificou que o estrona possui correlação direta com IMC ($p=0,0286$), enquanto a progesterona apresentou correlação inversa ($p=0,0065$), gerando dados estatísticos significantes. Alguns estudos revelam que ocorre o aumento da aromatização de andrógenos, no tecido adiposo convertendo em estrona, que é um estrogênio menos potente, mas que em nível periférico se converte em estradiol, levando a uma resposta positiva na DMO (BANDEIRA, 2007), mostrando-se diferente dos resultados encontrados na pesquisa realizada na presente dissertação.

A obesidade e osteoporose, ainda não possuem uma inter-relação bem definida. Ao contrário do que se encontra na literatura, o efeito positivo do excesso ponderal na DMO apresenta inter-relações mais complexas do que parecem, podendo ser considerado um exemplo de que o sobrepeso não é garantia de ossos mais resistentes (WAJCHENBERG, 2000; BANDEIRA, 2007). O risco de fratura por fragilidade está associado à DMO (SILVA et al., 2007), e o aumento do risco de fraturas está diretamente ligado ao IMC (PAGANI et al., 2014). No estudo Mazocco; Chagas (2017) ficou constatado que as mulheres obesas exibiram menor prevalência de osteopenia quando comparado com as peso normal, bem como tiveram menor prevalência de osteoporose em comparação com as mulheres de peso normal e com sobrepeso. Também se observou que a gordura visceral pode gerar inflamação sistêmica, levando à perda de massa óssea (FONTANA et al., 2007). A associação dos aumentos dos níveis de citocinas pro-inflamatória, como o TNF e IL-6, levam ao aumento da reabsorção óssea e intervindo na DMO, podendo levar a osteopenia ou a osteoporose (GILSANZ et al., 2009; JIANG; VILLAREAL, 2018).

O presente estudo concorda com o levantamento de Silva et al. (2007) e Martini et al. (2009), quando mencionam que a osteopenia e osteoporose apresentam uma menor associação do IMC com a DMO em mulheres obesas, onde constatou-se que o IMC elevado tem um efeito positivo sobre a DMO (MARTINI et al., 2009). Mas, Silva et al. (2007) realizaram um estudo transversal com uma amostragem de 588 pacientes, onde ficou evidenciado uma menor prevalência de osteoporose em obesos, corroborando na influência do IMC na DMO.

As ligações entre DO e níveis antropométricos na pré e após a menopausa mostram em alguns estudos uma correlação inversa entre IMC e risco de osteopenia e osteoporose (SILVA et al., 2015). Os riscos de osteoporose e fraturas estão associados ao baixo peso corporal e o ganho de peso (sobrepeso) reduz esse risco (YAMAMOTO; BULLOUGH, 2000; GREEN et al., 2004, SILVA et al., 2007), também pode ser considerado fator de risco estar no climatério. Os fatores hormonal, ambientais e genéticos estão totalmente dependentes das altas taxas de perda de massa óssea. Villareal et al., (2006) e Park et al. (2007) realizaram um estudo longitudinal com uma amostragem do gênero feminino de 272 pacientes saudáveis que se encontravam na pré e pós-menopausa. O levantamento constatou que as mulheres fora do climatério não tiveram perda óssea, no entanto, evidenciaram que dois a três anos antes da cessação da menstruação tiveram uma perda massa óssea

acelerada, mas, com correlação significativa entre a taxa de osso perdido e elevação do hormônio folículo-estimulante (FSH) e os marcadores do metabolismo ósseo.

Na presente pesquisa ficou evidenciada uma correlação inversa entre o índice de massa corpórea (pré: 41,27% e pós: 55,56%) e circunferência abdominal (pré: 40,48% e pós: 56,35%), com DMO tanto na pré- e na pós-menopausa, semelhante ao estudo de Silva et al. (2015).

Com relação as outras variáveis na pré-menopausa: idade e na pós-menopausa: idade, tempo de menopausa e idade de menopausa, os resultados desta pesquisa não demonstraram diferença estatisticamente significativa na pré-menopausa ou após a menopausa.

Os níveis bioquímicos e a DO na pré-menopausa e sua correlação com a osteoporose, na presente dissertação, demonstrou que não houve correlações com a densidade mineral óssea, o que leva a entender que os fatores genéticos, hormonais, estilo de vida e sedentarismo teriam mais correlação com a propensão à osteoporose do que os níveis bioquímicos. No estudo Ali (2018), concluiu-se que não existe associação significativa entre o cálcio, fósforo e fosfatase alcalina com a DMO, apenas houve correlação com idade e níveis séricos de vitamina D. Nos estudos de Vieira (1999) Alexandre et al. (2006) foi demonstrado que a falta de especificidade dos marcadores bioquímicos tradicionais levou sua utilização a ser restrita ao estudo de patologias ósseas, onde as alterações são muito marcadas. De acordo com os autores Saraiva; Lazaretti-Costa (2002) ainda não há um marcador bioquímico ideal no diagnóstico da osteoporose, no entanto, existem novas pesquisas em desenvolvimento. Não há dúvidas de que uma medida destes marcadores é incapaz de predizer a massa óssea e, logo, diagnosticar osteoporose densitométrica, pois isto é resultado de um processo ocorrido ao longo da vida, desde a aquisição do pico de massa óssea, intercorrências sofridas durante a idade adulta e perda óssea observada no climatério. Pode-se dizer que o risco de fratura está associado à alta remodelação em mulheres pós-menopausa, quando se observa uma correlação mais estreita entre medidas de marcadores, DO e incidência de fraturas. Tomando como base os dados de mulheres idosas que apresentam elevação dos marcadores de reabsorção e demonstram um maior risco de fraturas, pode-se levar em consideração que esses marcadores poderiam ser uma opção na estimativa das pacientes para as quais as medidas de densidade não estiverem disponíveis.

De acordo com os resultados desta pesquisa, ficou evidenciado que a fosfatase alcalina apresentou 24,44% (44), demonstrou que a correlação é inversa estatisticamente na comparação entre DMO e níveis bioquímicos na pré-menopausa. Já as variáveis cálcio, fósforo e osteocalcina não obtiveram nenhum tipo de correlação com a densidade óssea. Pode-se afirmar que, mediante os resultados encontrados na pesquisa sobre os efeitos da DMO e níveis bioquímicos na pós-menopausa, os valores não tiveram significância estatística.

Segundo Colao (2018) a função da progesterona é necessária para a ovulação e sua resposta é modulada pelo estrogênio, no entanto, os níveis baixos não impedem que se obtenha uma DMO normal. Esse achado é semelhante à pesquisa que foi realizada na presente dissertação, onde ficou demonstrado que a progesterona ($p= 0,0528$) tem uma correlação inversa com a densidade mineral óssea na pré-menopausa.

Segundo o levantamento realizado na presente pesquisa, onde foi avaliada a relação do DMO com os níveis hormonais na pós-menopausa, pode-se dizer que S_DHEA ($p=0,049$) e SHBG ($p=0,0519$) apresentam uma relação direta e o estradiol ($p=0,0502$), uma correlação inversa com a densidade óssea. O estudo de Sinnesael et al. (2013) relatou que os efeitos diretos do SHBG no osso foram estudados, porém, permanecem incertos. No entanto, os efeitos indiretos através da ligação dos esteroides sexuais são mais prováveis, mas é difícil determinar, já que para se calcular os esteroides sexuais disponíveis a base é o SHBG. El Maataoui et al. (2015), dentro de sua pesquisa, mencionou que o aumento da idade está associado à diminuição do S_DHEA, e, conseqüentemente, à redução dos níveis do androgênio e estrogênios. Mas isto não significa um aumento de risco de fraturas. Colao (2018) mencionou que após a menopausa o declínio do estradiol aumenta rapidamente a perda óssea devido a reabsorção óssea, podendo ser observada uma perda óssea lenta no processo de envelhecimento.

A literatura apresenta resultados controversos sobre a correlação entre níveis séricos de 25(OH)D e DMO. Cabe o comentário sobre a não correlação de 25(OH)D e DMO em alguns estudos. No entanto, existem algumas pesquisas que afirmam uma associação positiva entre os níveis séricos de 25(OH)D e os valores de DMO (SCHARLA et al., 1996; TSAI et al., 1997; FLADINGER et al., 2001; LIPS et al. 2001; BISCHOFF-FERRARI et al., 2004; CHANDRAN et al. 2010). Já Villareal et al. (1991) sugeriram que mulheres com baixos níveis séricos de 25(OH)D devem ser

encaminhadas para exame de osteoporose e ressaltaram que a baixa DMO pode ser o único sintoma nessas mulheres (VILLAREAL et al., 1991).

Ao contrário dos estudos acima mencionados, o presente estudo observou uma relação estatisticamente insignificante entre os níveis de 25(OH)D e os valores de DMO em todas as variáveis analisadas separadamente na pré e pós-menopausa. As aparentes discrepâncias entre o nosso estudo e os anteriores podem ser atribuídas ao fato de que muitos estudos populacionais recrutaram indivíduos com um estado de saúde relativamente bom e, portanto, observaram menor prevalência de deficiência grave de vitamina D e osteoporose.

Ao se correlacionar vitamina D e os esteroides sexuais na pré e pós-menopausa, não se observou nenhuma associação estatisticamente significativa na presente pesquisa. Pardini (1999) e Wolff et al. (2012) informaram que os esteroides sexuais são de fundamental importância para o fortalecimento dos ossos e das cartilagens em mulheres na pré e pós-menopausa e na prevenção e tratamento da osteoporose. Logo, tem-se como objetivo principal prevenir a aceleração da perda óssea, evitando-se danos estruturais irreversíveis. Pode-se dizer que os esteroides sexuais são primordiais na manutenção da massa óssea. No presente estudo não foi possível correlacionar a associação da vitamina D com os esteroides sexuais devido à falta de estudos sobre esse tema. Conclui-se, portanto, que a vitamina D e os esteroides sexuais são variáveis independentes no processo da prevenção e tratamento da osteoporose.

6 CONCLUSÃO

Baseado na observação dos prontuários estudados para a realização da pesquisa de campo para a presente dissertação, ficou evidenciado que os níveis séricos de vitamina D, esteróides sexuais não apresentaram correlação significativa quanto ao aumento de risco para osteoporose. Foi constatado que o IMC e circunferência abdominal, não apresentam valores que interferem nos níveis séricos de vitamina D, esteroides sexuais (estradiol, estrona, testosterona livre, progesterona e S_DHEA) ou níveis bioquímicos (cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, osteocalcina). No entanto, o IMC quando correlacionado com a DMO, tem importância estatisticamente significativa.

Mediante aos resultados encontrados é lícito mencionar que é de fundamental importância criar medidas de informação a respeito dos possíveis problemas que elas possam adquirir neste período de transição reprodutiva, para fase pré e pós-menopausa.

Uma medida protetiva na prevenção da osteoporose, está relacionada com o exercício físico praticado rotineiramente.

REFERÊNCIAS

- ALBERGARIA B. H. Ações da vitamina D no metabolismo ósseo e no risco de fratura. In: **A importância da vitamina D na saúde da mulher**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. 2017. Cap. 3, p.19-27. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; n.14/Comissão Nacional Especializada em Osteoporose).
- ALEXANDRE, I. B.; MARRASCHI, M. C. B.; LIMA, P.; BARRETO, R. N. Dosagem de Osteocalcina. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 43, n. 6, p. 415-422, 2006.
- ALI, N. K. Estimation of Some Mineral (Calcium, Phosphorous, Vitamin 25 (OH) D and Alkaline Phosphatase) in Osteoporosis Patients in Kirkuk City. **J Osteopor Phys Act.**, Iraq, v. 6, n. 2, p. 1-4, 2018.
- ARDAWI, M. S. M.; QARI, M. H.; ROUZI, A. A.; MAIMANI, A. A., RADDADI, R. M.; Vitamin D status in relation to obesity, bone mineral density, bone turnover markers and vitamin D receptor genotypes in healthy Saudi pre- and postmenopausal women. **Osteoporos Int.**, Saudi Arabia, v. 22, n. 2, p. 463-475, 2011.
- BACCARO, L. F.; CONDE, D. M.; COSTA-PAIVA, L.; PINTO-NETO, A.M. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. **Clinical Interventions in Aging.**, São Paulo, Campinas, v. 10, p 583-591, 2015.
- BANDEIRA F. A Obesidade Realmente Fortalece os Ossos? **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 1, n. 6, p. 985-987, 2007.
- BISCHOFF-FERRARI, H.; DIETRICH, T.; ORAV, E.; DAWSON-HUGHES, B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. **Am J Med.**, Boston, Massachusetts, v. 116, n. 9, p. 634-639, 2004.
- BISCHOFF-FERRARI, H. A., GIOVANNUCCI, E., WILLETT, W. C., et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. **Am J Clin Nutr.**, Boston, MA, USA, v. 84, p. 18-28, 2006.
- BLUMSTEIN, T.; BENYAMINI, Y.; FARHI, A.; BOYKO, V.; LERNER-GEVA, L. Knowledge of risk factors and prevention of osteoporosis: the Israeli women's health at midlife study. **Archives of Osteoporosis.**, Israel, v. 13, n. 70, p. 1-12, 2018.
- BURGE, R.; DAWSON-HUGHES, B.; SOLOMON, D. H.; WONG, J. B.; KING, A., TOSTESON, A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. **J Bone Miner Res.**, Mason, OH, USA, v. 22, n. 3, p. 465-475, 2007.

BURR, D. B. Commentary Muscle Strength, Bone Mass, and Age-Related Bone Loss. **Journal of Bone and Mineral Research**, Indianapolis, v. 12, n. 12, p. 1547-1551, 1997.

CAMACHO, P. M.; PETAK, S.M.; BINKLEY, N.; CLARKE, B. L.; HARRIS, T. H.; HURLEY, D. L.; KLEEREKOPER, M.; LEWIECKI, M.; MILLER, P. D.; NARULA, H. S., PESSAH-POLLACK, R.; TANGPRICHA, V., WIMALAWANSA, S. J., WATTS, N. B. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. **Endocrine Practice**, Chicago, v. 22, n. 4, p. 1-42, 2016.

CAULEY J. A. Estrogen and bone health in men and women Steroids. **Elsevier Inc.**, United States, v. 99, p. 11-15, jul. 2015.

CHANDRAN, M.; HOECK, H. C.; WONG, H. C.; ZHANG, R. F.; DIMAI, H. P. Vitamin D status and its relationship with bone mineral density and parathyroid hormone in South-East Asian adults with low bone density. **Endocr Pract.**, Singapore, v. 17, n. 2, p. 226-234, 2010.

COLAO, A.; DI SOMMA, C.; ZHUKOUSKAYA, V. V. Skeletal Tissue and Ovarian Function: Puberty and Menopause. In: LENZI A.; MIGLIACCIO S. **Multidisciplinary Approach to Osteoporosis**, Cham: Springer, 2018. p. 129-142.

DURAN, I., MARTAKIS, K., HAMACHER, S., STARK, C., SEMLER, O., SCHOENAU, E. Are there effects of age, gender, height, and body fat on the functional muscle-bone unit in children and adults? **Osteoporosis International**, Cologne, Germany, v. 29, n. 5, p. 1069-1079, 2018.

DYER S. M.; CROTTY M.; FAIRHALL N.; MAGAZINER J.; BEAUPRE L. A., CAMERON I. D., SHERRINGTON C. A. Critical review of the long-term disability outcomes following hip fracture. **BMC Geriatrics**, Adelaide, Australia, v. 16, n. 158, p. 1-18, 2016.

EDELMUTH, S. V. C. L.; SORIO, G. N.; SPROVIERI, F. A. A.; GALI, J. C.; PERON, S. F. Comorbidades, intercorrências clínicas e fatores associados à mortalidade em pacientes idosos internados por fratura de quadril. **Revista Brasileira de Ortopedia**, São Paulo, v. 20, p. 1-9, 2018.

EL MAATAOUI, A.; EL MAGHRAOUI, A.; BIAZ, A.; ELMACHTANI, S. I.; DAMI, A.; BOUHSAIN, S.; MOUNACH, A.; CHABRAOUI, L.; OUZZIF, Z. Relationships between vertebral fractures, sex, hormones and vitamin D in Moroccan postmenopausal women: a cross sectional study. **BMC Women's Health**, Rabat, Morocco, v.14, n. 42, p. 1-8, 2015.

ENSRUD K. E. Epidemiology of Fracture Risk With Advancing Age. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci.**, Minneapolis, v. 68, n. 10, p. 1236-1242, oct. 2013.

FARRELL, C. J.; MARTIN, S.; MCWHINNEY, B.; WILLIAMS, P.; HERRMANN, M. State-of-the-art vitamin D assays: a comparison of automated immunoassays with

liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods. **Clin Chem.**, Austrália, v. 58, n. 3, p. 531-542, mar. 2012.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTÉTRICA - FEBRASGO. **Manual de climatério**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2010. 220 p.

FISHER, R. A. **Statistical methods and scientific inference**. Edinburgh: Oliver and Boyd, 1956. 176p.

FISTAROL, M., REZENDE, C. R., FIGUEIREDO CAMPOS, A. L., MAKEHASI, A. M., GEBER, S. Time since menopause, but not age, is associated with increased risk of osteoporosis. **Journal Climacteric.**, Belo Horizonte, v. 22, n. 5, p. 1-4, 2019.

FONTANA, L., EAGON, J.C., TRUJILLO, M.E., SCHERER, P.E., KLEIN, S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. **Diabetes.**, St. Louis, v. 56, n. 10, p. 10-13, 2007.

FRADINGER, E., ZANCHETTA, J. Vitamin D and bone mineral density in ambulatory women living in Buenos Aires, Argentina. **Osteoporos Int.**, Buenos Aires, Argentina, v. 12, n. 1, p. 24-27, 2001.

FREITAS, K. M.; SILVA, A. R. V.; SILVA, R. M. Mulheres vivenciando o climatério. **Acta Scientiarum.**, Maringá, v. 26, n. 1, p. 121-128, 2004.

GILSANZ, V.; CHALFANT, J.; MO, A. O.; LEE, D. C.; DOREY, F. J.; MITTELMAN, S.D. Reciprocal Relations of Subcutaneous and Visceral Fat to Bone Structure and Strength. **J Clin Endocrinol Metab.**, Los Angeles, Califórnia, v. 94, n.9, p. 3387-3393, 2009.

GREE, A. D.; COLÓN-EMERIC, C. S.; BASTIAN, L.; DRAKE, M. T.; LYLES, K. W. Does This Woman Have Osteoporosis? **JAMA.**, Durham, NC, USA, v. 292, n. 23, p. 2890-2900, dec. 2004.

HAILEY, D.; SAMPIETRO-COLOM, L.; MARSHALL, D.; RICO, R.; GRANADOS, A.; ASUA, J. The effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures: An International Collaboration Review. **International Journal for Technology Assessment in Health Care.**, Cambridge, v. 14, n. 2, p. 237-254, 1998.

HINKLE, D. E.; WIERSMA, W.; JURIS, S. G. **Applied statistics for the Behavioral Sciences**. 5. ed. Boston, Massachusetts: Houghton Mifflin, 2003. p. 756.

HOFFMAN, B. L.; SCHORGE, J. O.; SCHAFFER, J. I.; HALVORSON, L. M.; BRADSHAW, K. D.; CUNNINGHAM, F. G. **Ginecologia de Williams**. 10. ed. Porto Alegre: AMGH. 2011.1424 p.

HOLICK, M. F. Vitamin D Deficiency. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 357, n. 3, p. 266-281, 2007.

HOLLIS, B. W. Assessment of vitamin D status and definition of a normal circulating range of 25-hydroxyvitamin D. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.**, Charleston, South Carolina, v. 15, p. 489-494, 2008.

HOPKINS, R. B.; TARRIDE, J. E.; LESLIE, W. D.; METGE, C.; LIX, L. M.; MORINS, S.; FINLAYSON, G.; AZIMAE, M.; PULLENAYEGUM, E.; GOEREE, R.; ADACHI, J. D.; PAPAIOANNOU, A.; THABANE, L. Estimating the excess costs for patients with incident fractures, prevalent fractures, and nonfracture osteoporosis. **Osteoporosis International**, Canadá, v. 24, n. 2, p. 581-593, feb. 2013.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Número de idosos no Brasil deve dobrar até 2042**. Disponível em: <https://noticias.r7.com/brasil/numero-de-idosos-no-brasil-deve-dobrar-ate-2042-diz-ibge-25072018>. Acesso em: 07 fev. 2019.

JACKSON, R. C.; LACROIS, A. Z.; GASS, M. et al. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures. **N Engl J Med.**, Columbus, v. 354, n. 7, p. 669-679, feb. 2006.

JIANG, B. C.; VILLAREAL, D. T. Weight Loss-Induced Reduction of Bone Mineral Density in Older Adults with Obesity. **Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics**, Houston, v. 38, n. 1, p. 100-114, 2019.

KAHWATI, L. C.; WEBWE, R. P.; HULING PAN, B. A.; GOURLAY, M., LE BLANC, E.; SCHWIMMER, M. C.; VISWANATHAN, M. Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. **JAMA.**, North Carolina, v. 319, n. 15, p. 1600-1612, 2018.

KHOSLA, S., MONROE, D.G. Regulation of Bone Metabolism by Sex Steroids. **Cold Spring Harbor Perspect Med.**, Rochester, Minnesota, v. 8, n. 1, p. 1-16, 2018.

KRUGER, M. C.; WOLBER, F. M. Osteoporosis: Modern paradigms for last century's bones. **Nutrients**, New Zealand, v. 8, n. 376. p. 1-12, 2016.

KUCHUK, N. O.; PLUIJM, S. M. F.; VAN SCHOOR, N. M.; LOOMAN, C. W. N., SMIT; J. H., LIPS, P. Relationships of Serum 25-Hydroxyvitamin D to Bone Mineral Density and Serum Parathyroid Hormone and Markers of Bone Turnover in Older Persons. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Amsterdam, v. 94, n. 4, p. 1244-1250, 2009.

LAGUNOVA, Z.; POROJNICU, A. C.; LINDBERG, F.; HEXEBERG, S.; MOAN, J. The Dependency of Vitamin D Status on Body Mass Index, Gender, Age and Season. **Anticancer Research**, Oslo, v. 29, n 9, p. 3713-3720, 2009.

LEWIECKI, E. M. Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, North America, v. 35, n. 2, p. 301-315, June 2008.

LIPS, P. Vitamin D Deficiency and Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Consequences for Bone Loss and Therapeutic Implications. **Endocrine reviews**, Amsterdam, v. 22, n. 4, p. 477-501, 2001.

LIPS, P.; DUONG, T.; OLEKSIK, A. et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. **J Clin Endocrinol Metab.**, Amsterdam, v. 86, n. 3, p. 1212-1221, 2001.

LIU, S. Z.; TIAN, L. F.; XU, P.; ZHUANG, G. H.; AZHENG, F.; TIAN, J.; NING, Q. L.; ZHU, B. F.; LU, S. M.; YAN, H. Analysis of correlation between blood biochemical indicators and bone mineral density of post-menopausal women. **Mol Biol Rep.**, Republic of China, v. 38, p. 939-948, 2011.

LONDONO, J.; VALENCIA, P.; SANTOS, A. M.; GUTIÉRREZ, L. F.; BOQUERO, R.; VALLE-OÑATE, R. Risk factors and prevalence of osteoporosis in premenopausal women from poor economic backgrounds in Colombia. **International Journal of Women's Health.**, Cundinamarca, Colombia, v. 19, n. 5, p. 425-430, 2013.

LUMACHI, F.; CAMOZZI, V.; DORETTO, P.; TOZZOLI, R.; BOSSO, S. M. Circulating PTH, vitamin D and IGF-I levels in relation to bone mineral density in elderly women. **In Vivo.**, Padova, v. 27, n. 3, p. 415-418, 2013.

MARTINI, L. A.; MOURA, E. C.; SANTOS, L. C.; MALTA, D. C.; PINHEIRO, M. M. Prevalência de diagnóstico auto-referido de osteoporose, Brasil, 2006. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 43, n. 2 (Supl), p. 107-116, 2009.

MASLIN, K.; DENNISON, E. Diet and Bone Health: Calcium and Vitamin D. Chapter 13. In: POUNIS, G. **Analysis in Nutrition Research: principles of statistical methodology and interpretation of the results**. London: Elsevier, 2019, 408p. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814556-2.00013-0>. Acesso 03: mar. 2019.

MAZOCCO, L.; CHAGAS P. Associação entre o índice de massa corporal e osteoporose em mulheres da região noroeste do Rio Grande do Sul. **Rev. Bras. Remautol.**, Rio Grande do Sul, Santa Maria, v. 57, n. 4, p. 299-305. 2017.

MELTON, L. J. ; CHRISCHILLES, E. A.; COOPER, C.; LANE, A. W.; RIGGS, B. L. Perspective how many women have osteoporosis? **Journal of Bone and Mineral Research**, Rochester, v. 7, n. 9, p. 1005-1010, 1992.

MILIVOJAC, T.; RASETA, N.; AKSNTIC, V. GRABE, M. Impact of vitamin D deficiency on fluctuation of calcium and parathyroid hormone levels in postmenopausal. **SportLogia**, Bosnia and Herzegovina, v. 11, n. 1, p. 18-33, 2015.

MITHAL, A.; WAHL, D. A.; BONJOUR, J. P.; BURCKHARDT, P.; DAWSON-HUGHES, B.; EISMAN, J. A.; EL-HAJIFULEIHAN, G.; JOSSE, R. G.; LIPS, P.; MORALES-TORRES, J. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. **Osteoporosis International**, India, v. 20, n. 11, p. 1807-1820, nov. 2009.

NUTI, R.; BIANCHI, G.; BRANDI, M. L.; CAUDARELLA, R.; D'ERASMO, E.; FIORE, C.; ISAIA, G. C.; LUISETTO, G.; MURATORE, M.; ORIENTE, P.; ORTOLANI, S. Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. **Rheumatology International**, Siena, v. 26, n. 5, p. 445-453, mar. 2006.

PAGANI, R. C.; KUNZ, R. E.; GIRARD, R.; GUERRA, M. Índice de massa corporal como fator prognóstico para fratura da extremidade proximal do fêmur: um estudo de caso-controle. **Rev Bras Ortop.**, São Paulo, v. 49, n. 5, p. 461-467, 2014.

PAL, B. R.; MARSHALL, T.; JAMES, C. et al. Distribution analysis of vitamin D highlights differences in population subgroups: preliminary observations from a pilot study in UK adults. **J Endocrinol.**, Birmingham, v. 179, p. 119-129, 2003.

PARDINI, D. Terapêutica de Reposição Hormonal na Osteoporose da Pós Menopausa. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 43, n. 6, p. 428-432, 1999.

PARK, H. A.; LEE, J. S.; KULLER, L. H.; CAULEY, J. A. Effects of Weight Control during the Menopausal Transition on Bone Mineral Density. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.**, Seoul, v. 92, n. 10, p. 3809-3815, 2007.

PETERS, B.S.E., MARTINI, L.A. Nutritional aspects of the prevention and treatment of osteoporosis. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 54, n. 2, p. 179-185, 2010.

PRENTICE, R. L.; PETTINGER, M. B.; JACKSON, R. D.; WACTAWSKI-WENDE, J.; LACROIX, A. Z.; ANDERSON, G. L.; CHLEBOWSKI, R. T.; MANSON, J. E.; VAN HORN, L.; VILOLINS, M. Z.; DATTA, M.; LEBLANC, E. S.; CAULEY, J. A.; ROSSOUW, J. E. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. **Osteoporos Int.**, USA, v. 24, p. 567-580, 2013.

RADOMINSKI, S. C.; BERNARDO, W.; PAULA, A. P.; BEN-HUR, A.; MOREIRA, C.; FERNANDES, C.E. et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. **Rev Bras Reumatol.**, São Paulo, v. 57, n. S2, p. S452-S466, 2017.

RAMALHO, A. C.; LAZARETTI-CASTRO, M. Fisiopatologia da osteoporose involutiva. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.**, São Paulo, v. 43, n. 6, p. 409-414, 2006.

RAMOS, L. R.; SANTOS, E., LOCKS, G. F. Níveis de vitamina D em mulheres climatéricas no sul do Brasil. **Arq Catarin Med.**, Santa Catarina, Florianópolis, v. 47, n. 4, p. 2-14, out./dez., 2018.

RECKER, R. R.; HINDERS, S.; DAVIES, K. M.; HEANEY, R. P.; STEGMAN, M. R.; LAPPE, J. M.; KIMMEL, D. B. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. **J Bone Miner Res.**, Omaha, Nebraska, v. 11, n. 2, p. 1961-1966, 1996.

ROTH, H. J.; SCHMIDT-GAYK, H.; WEBER, H. et al. Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference. **Ann Clin Biochem.** Germany, v. 45, p. 153-159, 2008.

SAMPAIO NETTO, O.; COUTINHO, L. O. L.; SOUZA, D. C. Análise da nova classificação de laudos de densitometria óssea. **Radiol Bras.**, Brasília, v. 40, n. 1, p. 23-25, 2007.

SANTOS, L. M.; ESERIAN, P. V.; RACHID, L. P.; CACCIATORE, A.; BOURGET, I. M.M.; ROJAS, A. C.; MEDEIROS JUNIOR, M.E. Síndrome do climatério e qualidade de vida: uma percepção das mulheres nessa fase da vida. **Revista APS**, Espírito Santos, Vitória, v. 10, n.1, p. 20-26, jan./jun. 2007.

SARAIVA, G. P., LAZARETTI-CASTRO, M. Marcadores Bioquímicos da Remodelação Óssea na Prática Clínica. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 72-78, fev. 2002.

SCHARLA, S.H.; SCHEIDT-NAVE, C.; LEIDIG, G.; WOITGE, H., WUSTER, C., SEIBEL, M. J. et al. Lower serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased bone resorption markers and lower bone density at the proximal femur in normal females: a population-based study. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, Germany, v. 104, n. 3, p. 289-292, 1996.

SHEPHERD, J. A.; SCHOUSBOE, J. T.; BROY, S. B.; ENGELKE, K.; LESLIE, W. D. Executive Summary of the 2015 ISCD Position Development Conference on Advanced Measures From DXA and QCT: Fracture Prediction Beyond BMD. **Journal of Clinical Densitometry**, San Francisco, v. 18, n. 3, p. 274-286, 2015.

SILVA, A .C. V.; ROSA, M. I.; FERNANDES, B.; LUMERTZ, S.; DINIZ, R. M.; DAMIANI, M. E. F. R. Fatores associados a osteopenia e osteoporose em mulheres submetidas a densitometria óssea. **Rev Bras Reumatol.**, Santa Catarina, v. 55, n. 3, p. 223-228, 2015.

SILVA, H. G. V.; MENDONÇA, L. M. C.; CONCEIÇÃO, F. L.; ZAHAR, S. E. V.; FARIAS, M. L. F. Influence of Obesity on Bone Density in Postmenopausal Women. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 51, n. 6, p. 943-949, 2007.

SILVA, L. K. Avaliação tecnológica em saúde: densitometria óssea e terapêuticas alternativas na osteoporose pós-menopausa TT - Technology assessment in health care: bone densitometry and alternatives therapeutical in post-menopausal osteoporosis. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 4, p. 987-1003, jul./ago., 2003.

SILVA, R. G.; PIPPA, M.G. B.; ZERBIN. A. Avaliação da composição corpórea e densidade mineral óssea em mulheres portadoras de artrite reumatoide. **Rev Assoc Med Bras.**, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 135-141, 2007.

SINNESEAL, M.; CLAESSENS, F.; BOONEN, S.; VANDERSCHUEREN, D. Novel insights regulation and mechanism of androgen action on bone. **Current Opinion.**, Leuven, Belgium, v. 20, n. 3, p. 240-244, June 2013.

STEIN, G. S.; LIAN, J. B. Molecular mechanisms mediating proliferation/differentiation interrelationships during progressive development of the osteoblast phenotype. **Endocrin Rev.**, Massachusetts, v. 14, p. 424-242, 1993.

STEPÁN, J. J.; POSPÍČHAL, J.; PRESL, J.; PACOVKY, V. Bone loss and biochemical indices of bone remodeling in surgically induced postmenopausal women. **Bone**, Czechoslovakia, v. 8, n. 5, p. 279-284, 1987.

STREICHER, C.; HEYNY, A.; ANDRUKHOVA, O.; HAIGL, B.; SLAVIC, S.; SCHÜLER, C.; KOLLMANN, K.; KANTNER, I.; SEXL, V.; HOFBAUER, L. C.; KOSTENUIK, P. J.; ERBEN, R. G. Estrogen Regulates Bone Turnover by Targeting RANKL Expression in Bone Lining Cells. **Scientific Reports**, Australia, Viena, v. 7, n. 1, p. 1-14, Mar. 2017.

TOMLINSON, D. J.; ERSKINE, R. M.; MORSE, C.I.; ONAMBÉLÉ, G. L. Body Fat Percentage, Body Mass Index, Fat Mass Index and the Ageing Bone: Their Singular and Combined Roles Linked to Physical Activity and Diet. **Nutrients**, Manchester, v. 11, n. 195, p. 1-23, 2019.

TRACY, E. E. Contraception: Menarche to Menopause. **Obstet Gynecol Clin North Am.**, Massachusetts, v. 44, n. 2, p. 143-158, 2017.

TSAI, K.; HSU, S.; CHENG, J.; YANG, R. Vitamin D stores of urban women in Taipei: effect on bone density and bone turnover, and seasonal variation. **Bone (NY)**, Republic of China, v. 20, n. 4, p. 371-374, 1997.

VIEIRA, J. G. H. Considerações Sobre os Marcadores Bioquímicos do Metabolismo Ósseo e sua Utilidade Prática. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 43, n.6. p. 415-422, dez. 1999.

VILLAREAL, D. T.; CIVITELLI, R.; CHINES, A.; AVIOLI, L. V. Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. **J Clin Endocrinol Metab.**, Missouri, v. 72, n. 3, p. 628-634, 1991.

VILLAREAL, D. T.; FONTANA, L.; WEISS, E.; RACETTE, S. B.; STEGER-MAY, K.; SCHECHTMAN, K. B.; KLEIN, S.; HOLLOSZY, J. O. Bone Mineral Density Response to Caloric Restriction-Induced Weight Loss or Exercise-Induced Weight Loss. **Arch Intern Med.**, St Louis, v. 11, n. 25, p. 2052-2511, Dec. 2006.

WAGNER, D.; HANWELL, H. E.C.; VIETH, R. An evaluation of automated methods for measurement of serum 25-hydroxyvitamin D. **Clin Biochem.**, Canadá, Toronto, v. 42, p. 549-1556, 2009.

WAJCHENBERG, B. L. Tecido Adiposo como Glândula Endócrina. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 44, n. 1, p. 13-20, 2000.

WEAVER, C. M.; ALEXANDER, D. D.; BOUSHEY, C. J.; DAWSON-HUGHES, B.; LAPPE, J. M.; LEBOFF, M. S.; LIU, S.; LOOKER, A. C.; WALLACE, T. C.; WANG, D.D. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. **Osteoporos Int.**, USA, v. 27, p. 367-376, 2016.

WENDER M. C. O.; POMPEI L. M.; FERNANDES C. E. Consenso Brasileiro de Terapêutica hormonal na peri e na pós-menopausa – Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) – São Paulo: Leitura Médica, 2004, p. 5-39.

WOLFF, R. B.; GOMES, R. C. T.; VERNA, C.; MAIORAL, G. C. C.C.; RAMPAZO, T. C.; SIMÕES, R. S.; BARACAT, E. C.; SOARES JÚNIOR, J. M. Aspectos moleculares dos esteroides sexuais sobre a cartilagem e os ossos. **Rev Assoc Med Bras.**, São Paulo, Campinas, v. 58, n. 4, p. 493-497, 2012.

YAMAMOTO, T.; BULLOUGH, P. G. The role of subchondral insufficiency fracture in rapid destruction of the hip joint. **Arthritis & Rheumatism**, Japan, v. 43, n. 11, p. 2423-2427, nov. 2000.

ZAIDI, M.; LIZNEVA, D.; KIM, S. M.; SUN, L.; IQBAL, J.; NEW, M. A. I. et al. FSH, Bone Mass, Body Fat, and Biological Aging. **Endocrinology**, New York, v. 159, n.10, p. 3503-3514, oct. 2018.

ZHAN, P.; PETERSON, M.; SU, G.L.; WANG, S. C. Visceral adiposity is negatively associated with bone density and muscle attenuation. **Am J Clin Nutr.**, Michigan, v. 101, n. 2, p. 337-343, 2014.