



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES  
DOUTORADO EM SAÚDE PÚBLICA



**SHEILA MÁRCIA DE ARAÚJO FONTENELE**

---

**VALIDAÇÃO DIAGNÓSTICA DA DENSITOMETRIA ÓSSEA  
DE ANTEBRAÇO PARA O RASTREAMENTO DA  
DESMINERALIZAÇÃO ÓSSEA AXIAL**

---

RECIFE

2008

**SHEILA MÁRCIA DE ARAÚJO FONTENELE**

**VALIDAÇÃO DIAGNÓSTICA DA DENSITOMETRIA ÓSSEA  
DE ANTEBRAÇO PARA O RASTREAMENTO DA  
DESMINERALIZAÇÃO ÓSSEA AXIAL**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Saúde Pública do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientadores:

**Prof. Dr. Eduardo Freese de Carvalho**

**Profa. Dra. Cynthia Braga**

**Prof. Dr. Wayner Vieira de Sousa**

**RECIFE**

**2008**

**Catálogo na fonte: Biblioteca do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães**

---

F683v Fontenele, Sheila Márcia de Araújo.

Validação diagnóstica da densitometria óssea de antebraço para o rastreamento da desmineralização óssea axial / Sheila Márcia de Araújo Fontenele. – Recife: S. M. A. Fontenele, 2008.

160 f.: il., tabs,

Tese (Doutorado em Saúde Pública) — Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, 2008.

Orientador: Eduardo Maia Freese de Carvalho.

Co-orientadores: Maria Cynthia Braga, Wayner Vieira de Souza.

1. Desmineralização - métodos. 2. Densitometria - métodos. 3. Antebraço - patologia. 4. Vértebras lombares – patologia. 5. Colo do fêmur - patologia. 6. Osteoporose - diagnóstico. I. Carvalho, Eduardo Maia Freese de. II. Braga, Maria Cynthia. III. Souza, Wayner Vieira. IV. Título.

---

CDU 616-002.77

**Sheila Márcia de Araújo Fontenele**

**VALIDAÇÃO DIAGNÓSTICA DA DENSITOMETRIA ÓSSEA  
DE ANTEBRAÇO PARA O RASTREAMENTO DA  
DESMINERALIZAÇÃO ÓSSEA AXIAL**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Saúde Pública do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Dra. Ana Lúcia Ribeiro de Vasconcelos**

Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/ FIOCRUZ

---

**Dra. Eduarda Ângela Pessoa Cesse**

Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/ FIOCRUZ

---

**Dr. Francisco Alfredo Bandeira e Farias**

Universidade de Pernambuco/UPE

---

**Dr. João Francisco Marques Neto**

Universidade de Campinas/ UNICAMP

---

**Dr. Eduardo Freese de Carvalho**

Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/ FIOCRUZ



***Ao meu SENHOR e meu DEUS,  
que além de me conceder dons,  
ensinou-me a compartilhá-los.***

***À minha família,  
fonte inesgotável de inspiração, conforto e amor,  
a vocês devo quem sou e o que faço.***



## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu **DEUS**, por tudo, tanto, sempre, que apesar de não merecer, o **SENHOR** me concede todos os dias da minha vida. **OBRIGADA** por terdes me ensinado a transformar desespero em fé e a perseverar na realização de ideais, que acredito servirão para o bem de outrem. Ao **SENHOR**, toda a minha devoção.

À minha **FAMÍLIA**, a quem devo o gosto pelo bom, pelo belo, pelo justo. **OBRIGADA** por me amarem e me aceitarem como sou, por terem me proporcionado as maiores alegrias, por me ensinarem a sonhar e depois a lutar para concretizar esses sonhos, por serem a razão da minha vida. A **VOCÊS**, toda a minha capacidade de amar.

Aos meus **ORIENTADORES**, incansáveis mestres, exemplo de metas que devo alcançar. **OBRIGADA** por apesar de terem permitido que eu escolhesse os meus próprios caminhos, permanecerem ao meu lado. A **VOCÊS**, toda a minha admiração.

À **SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA** pela iniciativa do Projeto Pronuclear, que sob direcionamento dos Profs. Drs. Luís Eduardo Andrade e Rozana Mesquita Ciconelli e orientação estatística da Prof. Dra. Adriana Bruscatto, permitiu que a ciência florescesse em outros sítios fora do eixo Rio de Janeiro-São Paulo. A **VOCÊS**, todo o meu respeito.

Aos **COMANDANTES** do Hospital Geral do Exército de Fortaleza, período de 2000 a 2007. **OBRIGADA** por terem acreditado no potencial e na idoneidade deste projeto e financiado a avaliação da Densitometria Óssea de Antebraço para o rastreamento de desmineralização óssea. A **VOCÊS**, toda a minha gratidão.

Aos pacientes que participaram gratuitamente e contribuíram para os bons resultados deste estudo. **OBRIGADA** pela boa vontade e disponibilidade para realizar todo o protocolo, além da confiança e carinho que sempre tiveram por mim. A **VOCÊS**, toda a minha gratidão.

**OBRIGADA** aos docentes do NESC – Ana Brito, Constança Barbosa, Frederico Abath (In Memoriam), Lia Giraldo, Maria de Fátima Militão, Maria Rejane, Norma Lucena, Ricardo Tavares, Tiago Lapa e Yara Gomes, pelos ensinamentos científicos e pela boa convivência.

**OBRIGADA** aos funcionários da biblioteca – Márcia, Adagilson e Mégine, ao pessoal da secretaria do NESC da jovem guarda – Ana Paula Nascimento e Joselice Pinto, e ao da velha também – Fabiana Souza, Frank Semente, Janice Dias, Lindinalva Menezes e Rivaldete Soares, e especialmente aos amigos **Nilda Lima e Alessandro Araújo**, que sempre se dispuseram para o bom andamento desse doutorado, por torcerem pelo meu êxito.

**OBRIGADA** aos companheiros(as) de pós-graduação durante o período de 2004-2008 – Creso Falcão, Dione Simons, Fernando Gusmão, Geysler Costa, Janaína Melo, Jorge Fonseca, Joselma Cordeiro, Maria Alice Santos, Vera Lúcia Chaves, especialmente às amigas de todas as horas **Cheila Bedor, Cláudia Marques, Eduarda Cesse, Isabel Santos, Marli Cordeiro e Paula Loureiro**, por ter podido contar com o incentivo e os bons conselhos de todos vocês ao longo desses anos.

**OBRIGADA** às Profas. Dras. Cynthia Braga e Rosa Salami, pela orientação metodológica e estatística.

**OBRIGADA** aos Profs. Drs. Francisco Bandeira e Eduardo Freese, pela indicação ao programa da pós-graduação do CPqAM/FIOCRUZ e por ter me aceito como orientanda.

**OBRIGADA** aos colegas médicos dos ambulatórios do HGEF por terem encaminhado suas pacientes para fazerem parte deste projeto e aos técnicos do setor de radiologia do hospital pela dedicação ao trabalho, mesmo excedente.

**OBRIGADA** aos colegas reumatologistas cearenses por cuidarem tão bem das minhas pacientes durante os períodos de ausência, especialmente meu mestre **Dr. Francisco José Vieira** pelo exemplo de homem, profissional, cientista, visionário...

**OBRIGADA** aos docentes e amigos portugueses da Escola Nacional de Saúde Pública/Universidade Nova de Lisboa pelos conhecimentos sobre Economia da Saúde e pela ajuda na adaptação aos costumes daquele país e às saudades desse país, durante os meses em que lá fiquei.

**OBRIGADA** aos amigos pernambucanos, especialmente à minha segunda família, liderada pela **Sra. Arlete Bedor** por ter praticamente me adotado e me suportado durante esta jornada. A **VOCÊS**, toda a minha gratidão e saudades.



***“As coisas, ou são o que parecem ser;  
ou não são e nem parecem ser;  
ou são e não parecem ser;  
ou não são, mas parecem ser.  
Posicionar-se corretamente,  
frente a todos esses casos,  
é a tarefa do homem sábio.”  
(Epictetus, séc II d. C.)***



FONTENELE, Sheila Márcia de Araújo. **Validação diagnóstica da densitometria óssea de antebraço para o rastreamento da desmineralização óssea axial.** Recife. 2008. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2008.

## RESUMO

Osteoporose é caracterizada pela diminuição da massa óssea e deterioração da micro-arquitetura, que eleva o risco global de fratura, diminui a expectativa e a qualidade de vida. É a doença ósseo-metabólica mais prevalente e de grande impacto sócio-econômico, considerada mundialmente um dos agravos mais importantes para a saúde pública. Apesar da OMS ter definido o DXA de coluna e fêmur, como padrão-ouro para diagnóstico, prognóstico e monitoramento da densidade mineral óssea, segundo o *T-Score*:  $> -1,0DP$  – DMO normal;  $\leq -1,0DP$  a  $-2,5DP$  – osteopenia;  $\leq -2,5DP$  – osteoporose, com risco de fratura duplicado, a cada aumento de  $-1,0DP$ , é inviável economicamente e se questiona a extrapolação do TS como medida de referência. Como os DXA de antebraço são mais baratos, simples e portáteis, além de emitirem menos radiação, são indicados para rastreamento de desmineralização óssea axial ou orientação terapêutica, caso o TS seja  $\leq -1,0DP$ . Este estudo objetivou avaliar o desempenho da densitometria do antebraço, utilizando o TS  $\leq -1,0DP$ , frente a baixa massa óssea axial; e, validar as DMO do rádio distal e do ultradistal, para o rastreamento da desmineralização óssea axial. Foram estudadas 189 mulheres (50-65 anos), saudáveis e na pós-menopausa, através de densitometrias periféricas e axiais. Para avaliar a habilidade do TS  $\leq -1,0DP$  do novo teste, em diagnosticar pacientes com baixa massa óssea no padrão-ouro, utilizaram-se indicadores de validação diagnóstica. A curva ROC identificou limiares das DMO de antebraço mais sensíveis e acurados. O teste de McNemar comparou os indicadores utilizando o TS e a DMO. Estipulou-se a significância estatística em 0,05. Os sítios do antebraço, utilizando o TS, apresentaram-se mais específicos (81%-83%) que sensíveis (64%-63%), com acurácia de quase 68%, para rastreamento de desmineralização óssea na coluna. As DMO  $\leq 0,488g/cm^2$  do rádio distal e  $\leq 0,388g/cm^2$  do ultradistal, frente ao TS da coluna, elevaram a sensibilidade e a acurácia para 90% e 80%, diminuíram a especificidade para 60% e as prevalências quase se equipararam à do padrão-ouro (79%-81%). A utilização do TS para diagnosticar baixa massa óssea axial, comprometeu a habilidade da densitometria do antebraço; enquanto a capacidade da mesma em selecionar corretamente mulheres saudáveis e na pós-menopausa com maior propensão a desmineralização óssea na coluna, e que se beneficiariam mais em confirmar esse diagnóstico ou iniciar uma terapêutica, ajustou-se após emprego das DMO.

**Palavras-chave:** Densitometria óssea. Antebraço. Estudo de validação. Rastreamento. Desmineralização. Coluna vertebral.



FONTENELE, Sheila Márcia de Araújo. **Validation study of forearm bone densitometry for axial bone demineralization screening.** Recife. 2008. Thesis (Doctor of Public Health) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2008.

## ABSTRACT

Osteoporosis is characterized by decreased bone mass and deterioration of the micro-architecture, which increases the overall fracture risk, reduces the expectation and quality of life. It is the bone-metabolic disease more prevalent and of great socio-economic, considered worldwide one of the most important diseases to public health. Despite the WHO have defined DXA of the spine and femur, as the gold standard for diagnosis, prognosis and monitoring of bone mineral density, according to the T-Score:  $> -1.0$  DP - BMD normal;  $\leq -1.0$  to  $-2.5$  DP - osteopenia;  $\leq -2.5$  DP - osteoporosis, with fracture risk doubled, after each increase of  $-1.0$  SD, yet is economically feasible and the extrapolation of TS as a reference is questionable. As DXA of the forearm are cheaper, simple and portable, and issuing less radiation, are set to screen axial bone demineralization or guidance therapy, if the TS was  $\leq -1.0$  SD. This study aimed to evaluate the performance of the density of the forearm, using the TS  $\leq -1.0$  SD, as low bone mass axial, and validate the BMD of the distal radio and the ultradistal, for the axial bone demineralization screening. We studied 189 women (50-65 years), and in healthy post-menopausal, through densitometry peripheral and axial. To assess the ability of ST  $\leq -1.0$  SD of the new test in diagnosing patients with low bone mass in the gold standard, were used indicators diagnostic for validation. The ROC curve identified thresholds of the forearm BMD more sensitive and accurate. McNemar's test compared the indicators using the TS and BMD. The significance level was set at 0.05. The sites of the forearm, using the TS, made it more specific (81% -83%) than sensitive (64% -63%), with accuracy of almost 68%, to screen bone demineralization spine. The BMD  $\leq 0488\text{g/cm}^2$  of distal and  $\leq 0388\text{g/cm}^2$  of ultradistal radio, relative to TS of spine, increased the sensitivity and accuracy into 90% and 80%, the specificity decreased to 60% and the prevalence almost matched to the gold standard (79% -81%). It was concluded that the use of WHO's TS, to diagnose low bone mass, compromised the ability of forearm densitometry screening, while its capacity of correctly select healthy and post-menopausal women with a greater bone demineralization propensity, mainly spine, and that would more benefit to confirm this diagnosis or start a specific therapy, was adjusted after BMD distal and ultradistal radio employment.

**Keywords: Bone densitometry. Forearm. Validation study. Screening. Demineralization. Spine.**



## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 4.1 – Prevalência dos níveis de desmineralização óssea nos sítios do antebraço e axiais, na população estudada. 76
- Gráfico 4.2 – Curva ROC demonstrando a sensibilidade e a acurácia dos novos pontos de corte, baseados na densidade mineral óssea do rádio distal e do ultradistal, para o rastreamento da desmineralização óssea na coluna lombar. 82
- Gráfico 4.3 – Desempenho das densitometrias do rádio distal e do ultradistal, utilizando o TS da OMS e as DMO propostas pela curva ROC, para o rastreamento da desmineralização óssea na coluna lombar. 85
- Gráfico 4.4 – Curva ROC demonstrando a sensibilidade e a acurácia dos novos pontos de corte, baseados na densidade mineral óssea do rádio distal e do ultradistal, para o rastreamento da desmineralização óssea no colo femoral. 91
- Gráfico 4.5 – Desempenho das densitometrias do rádio distal e do ultradistal, utilizando o TS da OMS e as DMO propostas pela curva ROC, para o rastreamento da desmineralização óssea no colo femoral. 94



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1.4 – <i>T-Score</i> da OMS (1994): diagnóstico de desmineralização óssea e fator prognóstico para fratura, em qualquer sítio.	37
Tabela 1.5 – Risco relativo (IC 95%) de fratura em mulheres a partir da diminuição de 1,0 DP de DMO (por DXA) abaixo da média ajustada para idade.	38
Tabela 1.7 – Sumário das posições oficiais da <i>National Osteoporosis Society from United Kingdom</i> sobre o uso clínico dos densitômetros periféricos de absorciometria de dupla fonte de raios-X.	47
Tabela 1.8 – Interpretação das medidas de densidade mineral óssea periférica em mulheres abaixo de 65 anos.	52
Tabela 4.1 – Características epidemiológicas, clínicas e antropométricas e medidas densitométricas de antebraço e axiais (média, desvio padrão e amplitude do intervalo) das 189 mulheres estudadas.	72
Tabela 4.2 – Comparação das médias das variáveis epidemiológicas, clínicas e antropométricas e das medidas da densitometria óssea de antebraço, presentes nos grupos com e sem desmineralização óssea, em sítios axiais.	74
Tabela 4.3 – Prevalência de osteopenia, osteoporose e desmineralização óssea em sítios do antebraço – rádio distal e ultradistal, e axiais – coluna lombar e colo femoral, nas 189 mulheres estudadas.	76
Tabela 4.4 – Validação diagnóstica da densitometria óssea do rádio distal, utilizando o <i>T-Score</i> $\leq -1,0$ DP, frente à desmineralização óssea na coluna lombar das 189 mulheres estudadas.	78
Tabela 4.5 – Indicadores de validação diagnóstica do TS $\leq -1,0$ DP da densitometria óssea do rádio distal, para o rastreamento da desmineralização óssea na coluna lombar da população estudada.	78
Tabela 4.6 – Validação diagnóstica da densitometria óssea do rádio ultradistal, utilizando o <i>T-Score</i> $\leq -1,0$ DP, frente à desmineralização	

óssea na coluna lombar das 189 mulheres estudadas.	79
Tabela 4.7 – Indicadores de validação diagnóstica do $TS \leq -1,0$ DP da densitometria óssea do rádio ultradistal, para o rastreamento da desmineralização óssea na coluna lombar da população estudada.	79
Tabela 4.8 – Validação diagnóstica da densitometria óssea do rádio distal, utilizando a densidade mineral óssea $\leq 0,488\text{g/cm}^2$ , frente à desmineralização óssea na coluna lombar das 189 mulheres estudadas.	83
Tabela 4.9 – Indicadores de validação diagnóstica da $DMO \leq 0,488\text{g/cm}^2$ da densitometria óssea do rádio distal, para o rastreamento da desmineralização óssea na coluna lombar da população estudada.	83
Tabela 4.10 – Validação diagnóstica da densitometria óssea do rádio ultradistal, utilizando a densidade mineral óssea $\leq 0,388\text{g/cm}^2$ , frente à desmineralização óssea na coluna lombar das 189 mulheres estudadas.	84
Tabela 4.11 – Indicadores de validação diagnóstica da $DMO \leq 0,388\text{g/cm}^2$ da densitometria óssea do rádio ultradistal, para o rastreamento da desmineralização óssea na coluna lombar da população estudada.	84
Tabela 4.12 – Comparação do desempenho da densitometria óssea de antebraço, utilizando o <i>T-Score</i> da OMS e a densidade mineral óssea proposta pela curva ROC, para o rastreamento da desmineralização óssea na coluna lombar das 189 mulheres estudadas.	85
Tabela 4.13 – Validação diagnóstica da densitometria óssea do rádio distal, utilizando o <i>T-Score</i> $\leq -1,0$ DP, frente à desmineralização óssea no colo femoral das 189 mulheres estudadas.	87
Tabela 4.14 – Indicadores de validação diagnóstica do $TS \leq -1,0$ DP da densitometria óssea do rádio distal, para o rastreamento da desmineralização óssea no colo femoral da população estudada.	87
Tabela 4.15 – Validação diagnóstica da densitometria óssea do rádio ultradistal, utilizando o <i>T-Score</i> $\leq -1,0$ DP, frente à desmineralização óssea no colo femoral das 189 mulheres estudadas.	88
Tabela 4.16 – Indicadores de validação diagnóstica do $TS \leq -1,0$ DP da densitometria óssea do rádio ultradistal, para o rastreamento da desmineralização óssea no colo femoral da população estudada.	88

Tabela 4.17 – Validação diagnóstica da densitometria óssea do rádio distal, utilizando a densidade mineral óssea $\leq 0,463\text{g/cm}^2$ , frente à desmineralização óssea no colo femoral das 189 mulheres estudadas.	92
Tabela 4.18 – Indicadores de validação diagnóstica da DMO $\leq 0,463\text{g/cm}^2$ da densitometria óssea do rádio distal, para o rastreamento da desmineralização óssea no colo femoral da população estudada.	92
Tabela 4.19 – Validação diagnóstica da densitometria óssea do rádio ultradistal, utilizando a densidade mineral óssea $\leq 0,358\text{g/cm}^2$ , frente à desmineralização óssea no colo femoral das 189 mulheres estudadas.	93
Tabela 4.20 – Indicadores de validação diagnóstica da DMO $\leq 0,358\text{g/cm}^2$ da densitometria óssea do rádio ultradistal, para o rastreamento da desmineralização óssea no colo femoral da população estudada.	93
Tabela 4.21 – Comparação do desempenho da densitometria óssea de antebraço, utilizando o <i>T-Score</i> da OMS e a densidade mineral óssea proposta pela curva ROC, para o rastreamento da desmineralização óssea no colo femoral das 189 mulheres estudadas.	94



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OPO	- Osteoporose
NIH	- National Institute of Health
MP	- Menopausa
DMO	- Densidade Mineral Óssea
IOF	- International Osteoporosis Foundation
AVD	- Atividade de Vida Diária
NOF	- National Osteoporosis Foundation
OPE	- Osteopenia
CL	- Coluna Lombar
CF	- Colo Femoral
SOBRAO	- Sociedade Brasileira de Osteoporose
DANT	- Doenças e Agravos Não-transmissíveis
IMC	- Índice de Massa Corpórea
TRH	- Terapia de Reposição Hormonal
TS	- <i>T-Score</i>
OMS	- Organização Mundial da Saúde
SUS	- Sistema Único de Saúde
R-X	- Raios-X
DO	- Densitometria Óssea
SPA	- Densitômetro que mede a Absorção de Única Fonte de Emissão de Radioisótopos
SXA	- Densitômetro que mede a Absorção de Única Fonte de Emissão de R-X
DPA	- Densitômetro que mede a Absorção de Dupla Fonte de Emissão de Radioisótopos
DXA	- Densitômetro que mede a Absorção de Dupla Fonte de Emissão de R-X
p-DXA	- DXA Periférico

QCT	- Tomografia Computadorizada Quantitativa
p-QCT	- QCT Periférica
DP	- Desvio Padrão
RD	- Rádio Distal
SOF	- Study of Osteoporotic Fractures
NHANES III	- Third National Health and Nutrition Examination Survey
ISCD	- International Society for Clinical Densitometry
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
NOS	- National Osteoporosis Society
RUD	- Rádio Ultradistal
CV%	- Coeficiente de Variação Percentual
OFELY	- <i>Ostèoporose des Femmes de Lyon</i>
NORA	- <i>National Osteoporosis Risk Assessment</i>
SBR	- Sociedade Brasileira de Reumatologia
SBDens	- Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica
HGEF	- Hospital Geral do Exército de Fortaleza
FUSEX	- Fundo de Saúde do Exército
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
CBR	- Colégio Brasileiro de Radiologia
SPSS	- <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SEN	- Sensibilidade
ESP	- Especificidade
ACU	- Acurácia
VPP	- Valor Preditivo Positivo
VPN	- Valor Preditivo Negativo
FP	- Falso Positivo
FN	- Falso Negativo
RVP	- Razão de Verossimilhança Positiva
RVN	- Razão de Verossimilhança Negativa
Curva ROC	- <i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>
AUC	- <i>Area Under the Curve</i>
UNIFESP/EPM	- Universidade Federal de São Paulo/ Escola Paulista de Medicina



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>21</b>
1.1	Osteoporose: base fisiopatológica, aspectos clínico-epidemiológicos e sua magnitude	22
1.2	Diagnóstico Quantitativo da Desmineralização Óssea	31
1.3	Impacto Sócio-Econômico e Justificativa Para o Rastreamento da Osteoporose	40
1.4	Referencial Teórico da Densitometria Óssea de Antebraço	50
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>61</b>
2.1	Objetivo Geral	61
2.2	Objetivos Específicos	61
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>63</b>
3.1	Tipo de Estudo	64
3.2	Local, Duração e Aspectos Éticos do Estudo	64
3.3	População do Estudo	65
3.4	Parâmetros de Avaliação	66
3.5	Análise Estatística	68
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>71</b>
4.1	Análise Descritiva das Variáveis Epidemiológicas, Clínicas e Antropométricas e das Medidas das Densitometrias de Antebraço e Axial	72
4.2	Análise Comparativa da Distribuição das Variáveis Epidemiológicas, Clínicas e Antropométricas e das Medidas da Densitometria Óssea de Antebraço nos Grupos com e sem Desmineralização Axial	74
4.3	Prevalência da Desmineralização Óssea em Antebraço e Axial, na	

População Estudada	76
4.4 Validação Diagnóstica do <i>T-Score</i> das Densitometrias do Rádio Distal e do Ultradistal (novo teste), em Relação a Desmineralização Óssea, Diagnosticada pela Densitometria Óssea da Coluna Lombar (padrão-ouro)	78
4.5 Validação Diagnóstica da Densidade Mineral Óssea das densitometrias do Rádio Distal e do Ultradistal, em Relação a Desmineralização Óssea, Diagnosticada pela Densitometria Óssea da Coluna Lombar	81
4.6 Validação Diagnóstica do <i>T-Score</i> das Densitometrias do Rádio Distal e do Ultradistal, em Relação a Desmineralização Óssea, Diagnosticada pela Densitometria Óssea do Colo Femoral	87
4.7 Validação Diagnóstica da Densidade Mineral Óssea das Densitometrias do Rádio Distal e do Ultradistal, em Relação a Desmineralização Óssea, Diagnosticada pela Densitometria Óssea do Colo Femoral	90
5 DISCUSSÃO	96
6 CONCLUSÕES	115
7 REFERÊNCIAS	117
8 APÊNDICES	133
8.1 Apêndice A – Lista de <i>Sítes</i> Consultados	133
8.1 Apêndice B – Figura 1.4	134
8.2 Apêndice C – Figuras 1.5, 1.6, 1.7 e 1.8	135
8.3 Apêndice D – Tabelas 1.9, 1.10, 1.11 e 1.12	137
8.4 Apêndice E – Fluxograma de Atividades	139
8.5 Apêndice F – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	140
8.6 Apêndice G – Figura 3.1	142
8.7 Apêndice H – Tabela 3.1	143

<b>9</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>145</b>
<b>9.1</b>	<b>Anexo A – Quadro 1.1</b>	<b>145</b>
<b>9.2</b>	<b>Anexo B – Tabela 1.1</b>	<b>146</b>
<b>9.3</b>	<b>Anexo C – Quadro 1.2</b>	<b>147</b>
<b>9.4</b>	<b>Anexo D – Tabela 1.2</b>	<b>148</b>
<b>9.5</b>	<b>Anexo E – Tabela 1.3</b>	<b>150</b>
<b>9.6</b>	<b>Anexo F – Quadro 1.3</b>	<b>151</b>
<b>9.7</b>	<b>Anexo G – Sumário das Posições Oficiais da <i>International Society for Clinical Densitometry</i></b>	<b>152</b>
<b>9.8</b>	<b>Anexo H – Figura 1.1</b>	<b>153</b>
<b>9.9</b>	<b>Anexo I – Figura 1.2</b>	<b>154</b>
<b>9.10</b>	<b>Anexo J – Figura 1.3</b>	<b>155</b>
<b>9.11</b>	<b>Anexo K – Tabela 1.6</b>	<b>156</b>
<b>9.12</b>	<b>Anexo L – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa</b>	<b>157</b>
<b>9.13</b>	<b>Anexo M – Questionário de Fatores de Risco para Osteoporose e Fraturas</b>	<b>158</b>
<b>9.14</b>	<b>Anexo N – Tabela 3.2</b>	<b>161</b>
<b>9.15</b>	<b>Anexo O – Figura 3.2</b>	<b>162</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A presente tese versa sobre o tema “Rastreamento de desmineralização óssea axial de mulheres na menopausa, utilizando a densitometria óssea de antebraço”. Para tal, propõe-se, inicialmente, a avaliar a sensibilidade, a especificidade e a acurácia deste instrumento, tendo como padrão-ouro a densitometria óssea da coluna lombar e do colo femoral, mediante a utilização da medida do *T-Score* da OMS, que definiu a presença ou não de baixa massa óssea e, em seguida, a validar a densidade mineral óssea adquirida, mensurada tanto pela densitometria óssea do rádio distal quanto do rádio ultradistal, como novos pontos de corte.

Este capítulo consta de quatro seções: a primeira traz um embasamento científico sobre a Osteoporose, necessário para o entendimento dos assuntos que serão abordados *a posteriori*, além de apresentar a magnitude mundial desta condição clínica; a segunda trata-se de uma explanação sobre os métodos existentes para quantificar a massa óssea, culminando com a escolha pela OMS da densitometria óssea de coluna lombar e colo femoral como padrão-ouro, para o diagnóstico da Osteoporose e seus desdobramentos; a terceira conduz a uma análise crítica do impacto sócio-econômico da Osteoporose e a busca por métodos diagnósticos mais acessíveis à população, que indiquem precocemente o grau de desmineralização óssea e orientem condutas que interfiram no risco de fratura; a quarta e última finaliza com uma revisão da literatura, explicitando as aplicações e as limitações da densitometria óssea do antebraço, assim como as perspectivas atuais em relação à Osteoporose, que motivaram a validação diagnóstica desse método para o rastreamento da desmineralização óssea axial.

## 1.1 Osteoporose: base fisiopatológica, aspectos clínico-epidemiológicos e sua magnitude

A Osteoporose (OPO) é uma doença esquelética caracterizada pela diminuição da massa óssea e deterioração da micro-arquitetura óssea, levando a maior fragilidade do osso e ao conseqüente aumento do risco de fratura, após traumas de baixo impacto (CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE, 1993). Desde 2001, a OPO é considerada pelo *National Institute of Health* (NIH) como a doença óssea metabólica mais prevalente, podendo afetar ambos os sexos, ocorrendo mais na raça asiática, sendo a branca a que apresenta o maior índice de fraturas (Apêndice A – NIH).

A OPO generalizada é uma síndrome multifatorial e sistêmica, composta por várias formas clínicas e que possui mecanismos fisiopatológicos variados, que propiciam a diminuição da resistência óssea e a susceptibilidade a fraturas, particularmente em antebraço, vértebras e quadril, a mais devastadora manifestação clínica, devido à diminuição da expectativa de vida, ao comprometimento da qualidade de vida, à incapacidade individual, e aos elevados custos econômicos que trazem à sociedade.

Tradicionalmente categorizada como primária e secundária a condições osteopenizantes - doenças associadas ou drogas aceleradoras da perda óssea. Por sua vez, a OPO primária pode ser subdividida em: idiopática, que acomete principalmente crianças e adolescentes, e involucional, onde se observa um comportamento bimodal, um pico maior de diminuição da massa óssea a partir da menopausa (MP) – OPO de alta remodelação, e outro menor na terceira idade – OPO de baixa remodelação (SZEJNFELD, 2000a) (Anexo A – Quadro 1.1).

Embora a OPO primária involucional possa ocorrer em ambos os sexos, a diminuição da massa óssea afeta especialmente mulheres e pode iniciar-se antes mesmo da MP, entre o final da terceira e o início da quarta década, acelerando-se no período do climatério, e podendo chegar até a 20% nos dez primeiros anos após a MP. Por conta disso, é muito conhecida como OPO pós-menopausa ou tipo I, e é devida principalmente à deficiência estrogênica, que propicia a alteração na

produção de diversas citocinas, que aumentam a reabsorção em detrimento à formação óssea (MELTON III; RIGGS, 2003). Nessa fase, o acometimento maior é do osso trabecular, e os locais de fratura mais comuns são justamente o punho e as vértebras (PEREIRA, 2000) (Anexo B – Tabela 1.1).

Após os 65 anos, associa-se a OPO senil ou tipo II, caracterizada pela diminuição da resposta hormonal e nutricional, nas subpopulações de osteoclastos e de osteoblastos (MELTON III; RIGGS, 2003). Nessa faixa etária, a desmineralização óssea e o índice de fratura são mais elevados na região cortical do quadril, e afeta tanto mulheres quanto homens (PEREIRA, 2000) (Anexo B – Tabela 1.1).

O esqueleto pode ser dividido, segundo os compartimentos ósseos, em: axial, que compreende a coluna vertebral e o quadril; e, em apendicular, composta pelos ossos longos, que exibem uma combinação variável de tipo principal de osso. Exemplificando, a porção ultradistal do rádio (1,5cm proximal ao processo estilóide da ulna) é constituída em cerca de 75% por osso trabecular, enquanto o rádio distal (2/3 da distância entre o olécrano e o estilóide) tem quase 90% de osso cortical (LANE; DEQUEKER; MUNDY, 2003).

Cerca de 65% do tecido ósseo das vértebras, a região do trocânter femoral, a extremidade distal dos ossos longos e a parte interna dos ossos chatos são formados por osso trabecular, que apesar de representar somente 15% do esqueleto adulto, apresenta a maior relação superfície/volume e é metabolicamente o mais ativo. O osso tipo cortical é mais compacto e denso, representando 85% do tecido ósseo total e predomina na diáfise do esqueleto apendicular e no colo femoral (SZEJNFELD, 2000b).

O esqueleto adulto é continuamente renovado por um processo denominado de remodelação óssea, essencial para a manutenção da integridade do esqueleto, e que recicla anualmente cerca de 25 a 40% do osso trabecular e 3 a 10% do cortical. Desde o pico de massa óssea até a menopausa, segue-se uma fase de consolidação na qual, em alguns sítios de osso trabecular, existe um contínuo aumento da massa óssea, enquanto em outros, ocorre uma perda linear de 1,2%/ano, a partir dos 30 anos. Já no cortical, a quantidade de tecido ósseo,

formado nos ciclos de remodelação, é algo menor do que aquela reabsorvida – 0,3 a 0,5%/ano, dos 40 anos até a MP (SZEJNFELD, 2000c).

As mulheres, a partir da MP apresentam uma diminuição acelerada da massa óssea, que pode ser até 10 vezes superior à observada na pré-menopausa, sendo que esta perda, entre os 5 a 10 anos após a MP, chega a aproximadamente 2 a 4%/ano do osso trabecular e 1 a 3%/ano do cortical. O desequilíbrio, fisiológico ou não, dos ciclos de remodelação óssea confere uma tendência a desmineralização óssea, que se desenvolve mais precoce e velozmente no osso trabecular, e mais lenta e inexoravelmente no cortical (CASTRO, 2000).

A quantidade e a qualidade do tecido ósseo dependem de fatores genéticos, nutricionais, hormonais, mecânicos, entre outros, que determinam o equilíbrio entre a formação óssea – dada pelos osteoblastos, e a reabsorção óssea, realizada pelos osteoclastos, e que podem comprometer tanto o pico de massa óssea, adquirido até o final da segunda década de vida, quanto à velocidade da perda óssea, que se estabelece fisiologicamente conforme o envelhecimento (BANDEIRA; CARVALHO; THEODÓSIO, 2000).

Segundo o National Institute of Health (2001), a prevalência de desmineralização óssea e a incidência de fraturas variarão direta ou indiretamente, de acordo com a exposição e os efeitos desses fatores de risco na redução da massa óssea, na desagregação das trabéculas ósseas e na propensão a quedas. Portanto, é imperativo que, fatores de risco comprovados para desmineralização óssea - idade, tempo de MP, baixa ingestão de cálcio, inatividade física, e para fraturas – diminuição da densidade mineral óssea (DMO), co-morbidades, antecedentes de fraturas por trauma de baixo impacto e baixo peso corporal, sejam prontamente identificados e mais eficientemente modulados (Anexo C – Quadro 1.2).

Em 2007, um estudo revisional feito pela *International Osteoporosis Foundation* (IOF) mostrou que, a OPO afetava cerca de 200 milhões de pessoas em todo o mundo, entre as quais, aproximadamente 75 milhões viviam na Europa, Estados Unidos e Japão. De acordo com esse levantamento: cerca de 85% dos casos de OPO ocorriam no sexo feminino, particularmente acima dos 45 anos; em torno de

75% das fraturas em antebraço, coluna e quadril aconteciam na população acima de 65 anos; a OPO ocasionava mais dias de internação hospitalar do que a *Diabete mellitus*, o Infarto agudo do miocárdio e o Câncer de mama; e, indivíduos com alto risco para OPO – mulheres com fratura por fragilidade óssea, particularmente as vertebrais e por atividades de vida diária (AVD), não eram apropriadamente diagnosticados e tratados como portadores de OPO (Apêndice A – IOF).

Da mesma forma, a *National Osteoporosis Foundation* (NOF) estimou que, o processo de desmineralização óssea atingia em torno de 24 a 30 milhões de americanos (17 a 26 milhões de mulheres brancas), e destes cerca de 10 milhões já possuíam OPO, sendo que a previsão para 2020, é que este número se eleve para 14 milhões (NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION, 2002). Atualmente, a NOF infere que quase 15% da população de adultos jovens tenham baixa massa óssea (osteopenia) e 0,6% OPO; 54% das mulheres brancas na pós-menopausa tenham osteopenia (OPE) e 30% OPO; aos 80 anos de idade, a estimativa é de que 27% desse grupo sejam osteopênicas e 70% osteoporóticas, e 32% das mulheres e 17% dos homens tenham alto risco para fratura de fêmur; e anualmente, ocorram mais de 1,5 milhão de fraturas osteoporóticas – 700 mil na coluna lombar (CL), 300 mil no colo femoral (CF) e 200 mil no antebraço, responsáveis pelo óbito de 37.500 pessoas (Apêndice A – NOF).

Naquele país, a NOF (2002) advertiu que: a diminuição da DMO era duas vezes maior em mulheres brancas comparada às afro-americanas, mas em ambas evoluía conforme a idade; a incidência de fraturas era mais elevada na raça branca, do que nos outros grupos étnicos; no grupo das mulheres hispânicas, as taxas de fraturas de quadril estavam ascendendo, sendo que o *status* sócio-econômico era um dos preditores mais fortes; das pacientes que sobreviviam ao primeiro ano pós-fratura, 7% permaneciam com certa incapacidade física, enquanto 8% necessitavam de cuidados especializados por longo prazo.

Enquanto no Canadá, um estudo epidemiológico alertou que: a OPO afetava aproximadamente 1,4 milhões de indivíduos, principalmente mulheres na pós-menopausa e idosos; a prevalência de OPO era cerca de 16% em mulheres – uma em cada quatro, e 6,5% em homens – um em cada oito homens, acima de 50 anos;

ao menos um em cada quatro cidadãos adultos jovens tinha diagnóstico de fratura vertebral; e, quase 30.000 fraturas de quadril ocorriam anualmente – 70 a 90% causadas pela OPO (TENENHOUSE *et al.*, 2000).

Já na Austrália, outro estudo de prevalência demonstrou que: cerca de dois milhões de australianos eram afetados pela OPO; 42% dos homens e 51% das mulheres tinham OPE, enquanto 11% dos homens e 27% das mulheres, acima de 60 anos tinham OPO; e, anualmente, ocorriam 20.000 fraturas de quadril, com aumento de 40% em cada década (MELTON III *et al.*, 1997).

Recentemente, a Sociedade Brasileira de Osteoporose (SOBRAO) admoestou que: dentre os 10 milhões de prováveis portadores de OPO, 75% eram diagnosticados somente após a primeira fratura, ou seja, quando já se perdeu cerca de 30% da DMO, e três em quatro destes doentes eram do sexo feminino; uma em cada três mulheres, acima de 50 anos, já possuía OPO; 2,4 milhões de fraturas decorriam diretamente da OPO – 50% na coluna vertebral e 25% no quadril; apenas uma em cada quatro pessoas que fraturava o quadril voltava a andar; um entre três pacientes com fratura de quadril era diagnosticado como portador de OPO, e destes, só um entre cinco recebia qualquer tipo de tratamento (Apêndice A – SOBRAO).

Um levantamento realizado por Volkmann e Castro (1998) revelou que, anualmente, cerca de 200.000 brasileiros morriam, vitimados por complicações decorrentes de fraturas osteoporóticas.

Como no Brasil ainda não se dispõe de um sistema de informação em saúde abrangente e muito menos de um sistema de notificação confiável e válido, particularmente referente a informações sobre a morbidade das doenças e agravos não-transmissíveis (DANT), é provável que haja subestimação dos dados acima, o que confere maior gravidade a essa problemática, dificulta a vigilância epidemiológica e ainda compromete a implantação dos programas de saúde adequados (DUBEUX; BEZERRA; FREESE, 2006).

Na revisão da literatura nacional sobre a prevalência de OPO primária em sítios axiais de mulheres na pós-menopausa, constatou-se que, na sua maioria, esses

estudos foram realizados nas regiões Sul e Sudeste, e demonstraram além das taxas elevadas, que variaram de 19% a 43%, que os principais fatores de risco foram: idade, menarca tardia, menopausa precoce e baixo índice de massa corpórea (IMC) (COSTA-PAIVA *et al.*, 2003); ausência de Terapia de reposição hormonal (TRH), não-exposição ao sol, consumo elevado de bebidas alcoólicas, ingestão inadequada de cálcio, inatividade física, história familiar de OPO (LANZILLOTTI *et al.*, 2003); idade e tempo de hipoestrogenismo (SILVA *et al.*, 2007); idade, tempo de hipoestrogenismo e menarca tardia (FAISAL-CURY; ZACCHELLO, 2007).

Na região Nordeste, Torres *et al.* (1998) reportaram uma prevalência de OPO axial de 40%, enquanto Bandeira e Carvalho (2007) descreveram um percentual de 29% e 19% em CL e CF, nas faixas etárias acima de 50 anos, que se elevou para 54% e 73%, respectivamente, quando acima de 80 anos. A prevalência global de fraturas foi de 38% na CL e 24% no CF.

Já em uma revisão sistemática da literatura internacional, Frazão e Naveira (2006) encontraram em seis estudos de base populacional e treze de grupos específicos – todos transversais, uma grande variação nas taxas de prevalência da OPO: 0,4% - principalmente em mulheres na pré-menopausa, a 40% - indivíduos acima de 70 anos, na CL; 8 a 16% - mulheres acima de 50 anos, no CF. E, suscitaram como principais hipóteses explicativas: peculiaridades nas características demográfico-clínico-epidemiológicas das populações estudadas; discrepância entre os sítios pesquisados; divergência entre os métodos diagnósticos escolhidos; e até a classificação do grau de desmineralização óssea pelo *T-Score* (TS) da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Apêndice A – WHO; Anexo D – Tabela 1.2)

Concorda-se com os autores acima sobre a escassez de levantamentos no Brasil, no que diz respeito à magnitude da ocorrência da OPO, tanto na população geral quanto em grupos de interesse, nas diversas regiões; à contextualização dos principais fatores causais; e, ao impacto do pior desfecho – as fraturas ósseas em antebraço, vértebras e quadril. Essas informações são imprescindíveis para o embasamento de ações preventivo-terapêuticas, especialmente quando são poucos os recursos destinados à saúde, como no Sistema Único de Saúde (SUS) (Apêndice A – SUS).

Em relação às manifestações clínicas, as micro-fraturas da coluna vertebral são as mais freqüentes, geralmente oligossintomáticas e dificilmente diagnosticadas. Esse tipo de fratura ocorre precocemente nos primeiros dez anos após o estabelecimento da MP, levando à limitação progressiva das AVD pelas deformidades, dor crônica, comprometimento físico-mental, e à predisposição a novas fraturas (RIGGS; MELTON III, 1995).

No que concerne à incidência das fraturas do antebraço, é ascendente desde o início da MP, estabilizando-se por volta dos 65 anos. A sua morbidade, secundária ou não aos procedimentos cirúrgicos, compreende dor crônica, perda de função, neuropatias compressivas, artrite pós-traumática em mão e punho, que podem persistir até seis meses após a fratura (RIGGS; MELTON III, 1995).

O número das fraturas do quadril eleva-se lentamente a partir dos 60 anos. Porém, a partir da oitava década, a incidência aumenta exponencialmente, gerando complicações subseqüentes, como o aumento das taxas de morbi-mortalidade, a incapacidade física e a diminuição do nível de qualidade de vida desses indivíduos, sem contar com os custos financeiros diretos e indiretos, públicos ou privados (RIGGS; MELTON III, 1995).

Autores que realizaram estudos longitudinais avaliando o risco de fraturas por OPO atentaram que: cerca de 10% de perda de massa óssea vertebral dobrava a probabilidade de fraturas vertebrais, assim como aumentava em 2,5 vezes esse mesmo risco no quadril (KLOTZBUECHER *et al.*, 2000); acima dos 50 anos, uma em cada três mulheres, assim como um em cada cinco homens desenvolviam fraturas osteoporóticas (MELTON III *et al.*, 2005); 30 a 50% das mulheres e 15 a 30% dos homens adultos tinham a chance de sofrer uma fratura por fragilidade óssea durante sua vida; uma de cada seis mulheres brancas tinham maior probabilidade de fraturar o quadril, comparando-se a um risco do câncer de mama, que é de uma dentre nove pacientes (CUMMINGS; MELTON III, 2002); e que, por volta de 2050 haveria uma elevação nos índices da fratura de quadril de 1,7 milhões para quase 6,2 milhões (aumento de 310% e 240% para homens e mulheres, respectivamente) – cerca de 50% delas ocorreriam na Ásia (GULLBERG; JOHNELL; KANIS, 1997).

A chance de ocorrer uma fratura relacionada a OPO, em adultos australianos, após os 50 anos, chega a ser de 42% em mulheres e 27% em homens (MELTON III *et al.*, 1997). E, no Canadá, um indivíduo tem probabilidade de sofrer uma fratura de quadril relacionada a OPO a cada 18 minutos e, por volta de 2030, infere-se que o número de fraturas do quadril quadruplicará (STURTRIDGE; LENTLE; HANLEY, 1996).

Nos Estados Unidos, pesquisadores estimaram que: cerca de 1,5 milhões de fraturas osteoporóticas ocorriam anualmente, em indivíduos após os 50 anos; 40% das mulheres brancas americanas e 13% dos homens podiam apresentar, no mínimo, uma fratura por fragilidade em qualquer sítio ósseo, ao longo de sua vida; e, uma mulher e um homem apresentavam, respectivamente, um risco de fratura por OPO no antebraço de 16% e 2%, na coluna vertebral de 16% e 5% e no quadril de 17% e 6%, equivalendo ao risco de um desfecho negativo para as doenças cardiovasculares (CUMMINGS; MELTON III, 2002).

Apesar dessas evidências críticas, estudos prospectivos revelaram que: a presença de fratura anterior em qualquer sítio, após os 50 anos, predisponha a um risco relativo de 1,5 para fratura de quadril, independente da DMO; mulheres, acima de 80 anos e com fratura prévia tipo Colles, apresentavam incidência 30% a mais de fraturas em fêmur; fraturas anteriores por compressão vertebral predispunham a um risco de novas fraturas em 20% ou cinco vezes a mais, em relação a aqueles indivíduos que ainda não fraturaram; e, a presença de duas ou mais fraturas ascendia o risco-paciente para 12 vezes (BLACK *et al.*, 1999; KANIS *et al.*, 2004; LAURITZEN *et al.*, 1993; LINDSAY *et al.*, 2001).

Quanto aos estudos de incidência de fraturas por OPO, Komatsu *et al.* (1999) relataram que, em Marília-SP a taxa de novas fraturas de fêmur proximal foi menor que a observada nos Estados Unidos e Europa e equivalente a dos países da América Latina, variando anualmente entre 90-100 mulheres/10mil habitantes e 26-46 homens/10 mil habitantes. Em Sobral-CE, Rocha e Ribeiro (2004) calcularam uma incidência anual de fraturas de quadril, ajustada para idade, de 12 mulheres/10 mil habitantes e 6 homens/10 mil habitantes. Enquanto Silveira *et al.* (2005) comprovaram que, em Fortaleza, a incidência anual de fraturas de quadril ajustada

para pacientes acima de 60 anos foi de 27 mulheres/10 mil habitantes e de 13 homens/10 mil habitantes, e essas taxas aumentaram com a idade.

O fato dos estudos acima demonstrarem que, a incidência de fraturas do quadril no Brasil é uma das menores do mundo, pode justificar-se por diferenças genéticas, climáticas, étnico-culturais e antropométricas, assim como refletir a falta de acesso aos serviços de saúde para o diagnóstico e a sub ou a má notificação, tanto das taxas de morbi-mortalidade quanto das referências a centros público-privados de alta complexidade, para o tratamento especializado.

Em suma, baseado no que foi exposto acima, compreende-se que, o processo de desmineralização óssea, apesar de fisiológico, pode ser arrefecido, tão logo os fatores de risco que o aceleram sejam modulados, no intuito de incrementar a resistência óssea.

Para tal, torna-se imprescindível que, o público infanto-juvenil tenha condições de adquirir o maior pico de massa óssea, as mulheres na pré-menopausa sejam orientadas ao reconhecimento e à modificação dos determinantes que levam à baixa massa óssea, e os indivíduos, especialmente mulheres na pós-menopausa, tenham acesso aos meios que identifiquem a OPO inicial, e à intervenção específica, para que se evite a instalação das fraturas osteoporóticas, que comprometem a qualidade e a expectativa de vida (NOTELOVITZ, 2001a).

Dessa forma, pode-se aspirar à diminuição da fragilidade óssea e das figuras de prevalência de OPO e incidência e fraturas, por trauma de baixo impacto, dantes descritas, mesmo com o envelhecimento populacional, que felizmente, se assoma.

## 1.2 Diagnóstico da Desmineralização Óssea

Anteriormente ao desenvolvimento das técnicas de mensuração da DMO, a predição da OPO era atribuída à exposição a determinantes clínico-epidemiológicos, que foram se confirmando como fatores de risco, mediante os estudos prospectivos que se seguiram. Essas evidências científicas não só demonstraram a influência negativa desses elementos na aquisição adequada do pico de massa óssea e no equilíbrio da remodelação óssea, mas também que a ocorrência deles e a sua atuação era dependente das peculiaridades de cada população estudada, do metabolismo ósseo inerente aos tipos ósseos cortical e trabecular e do sítio esquelético avaliado – periférico ou axial (RIBOT *et al.*, 1992).

Slemenda *et al.* (1990), ao realizarem um estudo longitudinal correlacionando fatores de risco com a diminuição progressiva da massa óssea e a incidência de fraturas, comprovaram que, apenas 30% da população estudada pôde ser identificada adequadamente. Segundo Cummings *et al.* (1995), estabelecer diagnóstico de OPO ou risco de fratura a nível populacional, baseado apenas em fatores de risco clínicos individuais, parece ser pouco sensível, acurado e preciso.

O diagnóstico clínico da OPO torna-se indesejável, à medida que se baseia na ocorrência de fraturas ósseas, que geralmente são pouco sintomáticas e devidas a AVD – como as vertebrais, ou por trauma de baixo impacto, como cair da própria altura para frente – como as do antebraço, e para trás ou para os lados – como as do quadril (PINHEIRO, 2000a).

Por sua vez, a micro-arquitetura óssea só pode ser avaliada ou indiretamente, pela pesquisa dos marcadores bioquímicos de remodelação óssea, ou parcialmente, através das medidas da ultra-sonometria óssea. Contudo, integralmente, somente mediante biópsia óssea, que por se tratar de um método invasivo, é indicada apenas para descartar condições osteopenizantes secundárias, associadas ou não a OPO involucional (MEUNIER *et al.*, 1999).

Antes do advento de métodos quantitativos da DMO, a massa óssea era estimada por técnicas convencionais de Raios-X (R-X), que comparava a intensidade do brilho do esqueleto com a das partes moles circundantes (GOLIGHER, 2000). Apesar de terem surgido alguns indicadores, na tentativa de quantificar o grau da perda óssea, através do aspecto morfométrico das deformidades vertebrais e da trabeculização óssea do CF (índice de Singh). Essa técnica foi considerada subjetiva e observador dependente, pois necessitava de quase 30% de perda mineral para ser visualmente detectada (MATOS *et al.*, 2000). Por conta disso, sua principal colaboração foi fornecer a tecnologia para métodos de maior resolução (GOLIGHER, 2000).

No início da década de sessenta, surge a primeira densitometria óssea (DO), que através do grau de atenuação da radiação - inicialmente com radioisótopos (SPA) e, em sequência, com R-X (SXA), fornecida por fonte única, determinava o grau de desmineralização óssea: quanto maior o conteúdo mineral ósseo, maior a atenuação. A principal limitação desta técnica era a imersão do local avaliado em água, ou seja, somente sítios periféricos, como o antebraço e o calcâneo, podiam ser analisados (CAMERON; SORENSON, 1963 apud FAULKNER, 2003).

Posteriormente, essa técnica evoluiu para radiação com dupla fonte de energia (radioisótopos – DPA e R-X – DXA), sem a necessidade do meio aquoso para atenuação de partes moles, possibilitando a mensuração da massa óssea em sítios axiais – na CL e no CF, assim como em quaisquer outros sítios esqueléticos, como por exemplo, no antebraço e até no corpo total (ANIJAR, 2000).

Atualmente, a tecnologia DXA evoluiu sobremaneira, que já utiliza programas especiais de alta resolução para obter imagens da coluna lateral, e dessa forma analisar a morfometria vertebral, calculando a altura vertebral ou comparando as dimensões dos platôs inferiores e superiores adquiridos com medidas determinadas previamente para um corpo vertebral normal, prestando-se ao diagnóstico precoce de fraturas vertebrais, simultaneamente à realização do exame (GENANT *et al.*, 2000).

Da mesma forma, os mais novos dispositivos DXA dispõem de medidas seqüenciais e geométricas femorais, que servem para o cálculo do comprimento do eixo femoral,

que está sendo identificado como preditor de risco de fratura independente da DMO, desde que para cada centímetro de aumento, duplica-se a chance de fratura nesse sítio (FRISOLI Jr., 2000).

Devido a sua versatilidade, rapidez, segurança, precisão e acurácia em quantificar e monitorizar mudanças na DMO de qualquer sítio ósseo, desde o corpo total até aqueles de maior interesse clínico – CL e CF, além dos periféricos – como o antebraço, o denominado DXA completo de mesa tornou-se rapidamente a técnica densitométrica de escolha em clínicas radiológicas americanas. Contudo, seu bom desempenho depende de rigoroso controle de qualidade, que inclui: a calibração diária, o correto posicionamento do paciente, a análise e interpretação do exame por médicos habilitados (BILEZIKIAN *et al.*, 2000).

O aspecto negativo desse método ainda é o fator custo, que advém tanto da aparelhagem *per se* e da manutenção de suas peças quanto do próprio ambiente – protegido da radiação para sua realização, além do treinamento necessário dos técnicos para aquisição do referido exame. Por conta desses fatores, o exame individual ultrapassa, até em três vezes, o valor dos densitômetros periféricos acima citados (NOTELOVITZ, 2001b) (Anexo E – Tabela 1.3).

Os DXA periféricos (p-DXA), portáteis e mais baratos, também suplantaram outros métodos, como o SPA e o SXA, em precisão e acurácia, inclusive os de antebraço, que medem a DMO do RD, atualmente são utilizados para avaliação de desmineralização óssea e risco de fratura, tanto no próprio sítio quanto axial (TESAR; NOTELOVITZ, 1983 *apud* NOTELOVITZ, 2001b).

Na tentativa de aumentar a resolução das imagens, cientistas projetaram a tomografia computadorizada quantitativa (QCT), que tridimensionalmente calculava a DMO volumétrica ( $\text{mg}/\text{cm}^3$ ), opondo-se a DMO areal ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) pelas outras técnicas, até então disponíveis (STEIGER *et al.*, 1990).

A QCT, clinicamente utilizada para estudar o componente trabecular vertebral, possui a vantagem de calcular o tamanho da parte central do corpo vertebral, que é o sítio mais susceptível às mudanças do metabolismo ósseo e descartar artefatos

como os degenerativos, que sabidamente influenciam a análise do DXA. Contudo, apesar de mais acurada, a QCT chega a ser duas a três vezes menos precisa que o DXA e, portanto, compromete o monitoramento de mudanças na DMO. O outro ponto negativo é que essa técnica emite mais radiação do que qualquer das outras arroladas acima (KALENDER, 1992).

Alternativamente, surgiram as QCTs periféricas (p-QCT), especializadas em quantificar a desmineralização óssea trabecular e cortical do antebraço, utilizando uma dose menor de radiação, mas que ainda assim chegam a ser tão caras quanto um DXA completo de mesa (FAULKNER, 2003).

Entretanto, apenas no início da década de setenta, após o advento da TRH – primeiro tratamento específico para OPO, é que sobreveio o interesse da comunidade médica pelos densitômetros descritos acima. A quantificação da DMO tanto orientaria a prescrição, segundo o grau de perda óssea, quanto avaliaria longitudinalmente sua efetividade. Deflagrava-se, inclusive, o que poderia ter sido a maior contribuição da DO: educar os profissionais de saúde quanto ao reconhecimento e modulação de outros fatores de risco, que suscetibilizassem os indivíduos a baixa massa óssea e fraturas por OPO, que não a DMO.

Inicialmente, a introdução dos densitômetros na prática clínica serviu para separar a população com e sem OPE, caso a DMO do paciente estivesse abaixo de menos dois desvios padrão (-2,0 DP) da média da DMO da população adulto-jovem (NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION, 1989). Porém, bastava ocorrer uma fratura para que os pacientes mudassem rapidamente da condição de OPE para a de OPO.

Por conta disso, a OMS (1994), definiu um limiar arbitrário de risco para fratura em CF, que posteriormente foi extrapolado para a CL e o rádio distal (RD), e que foi baseado na média de valores individuais das DMO, adquiridas em aparelhos DXA, de mulheres brancas americanas, na pós-menopausa, distribuídas em diversas faixas etárias, comparando-os com a média da DMO de mulheres brancas americanas saudáveis, no pico de massa óssea, pareadas por peso e altura (TS = Média da DMO da população adulta jovem – Média da DMO da população na pós-

menopausa / DP da DMO da população adulta jovem). Dessa forma, o TS quando abaixo de -2,5 DP identificava 30% das pacientes como portadora de OPO densitométrica – valor diagnóstico, e mais da metade delas de alto risco para sustentar uma fratura após trauma de baixo impacto, ao longo da vida – valor prognóstico (Tabela 1.4).

Tabela 1.4 – *T-Score* da OMS: fator diagnóstico de desmineralização óssea e prognóstico para fratura.

<b>Classificação do <i>T-Score</i></b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Prognóstico</b>
> -1,0 DP	Ausência de desmineralização	Sem risco
≤ -1,0 DP a -2,5 DP	Osteopenia densitométrica	> 4x
≤ -2,5 DP	Osteoporose densitométrica	> 8x
Presença de fratura, independente do grau de desmineralização óssea	Osteoporose estabelecida	> 20x

Fonte: Melton III *et al.* (1993).

Conforme se previa, após esta normalização, a medida do TS, preconizada pela OMS e adquirida pelo DXA da CL e do CF, tornou-se o padrão-ouro para se diagnosticar a desmineralização óssea em osso trabecular e cortical, respectivamente, estratificação de indivíduos com risco de fratura e monitoração de mudanças na massa óssea, conforme o envelhecimento ou em vigência de tratamento, principalmente no próprio sítio avaliado (NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION, 1998a).

Mundialmente, a magnitude da problemática relacionada à prevalência da OPO convertia-se em realidade, assim como estudos longitudinais avaliando o TS e a DMO como medidas que, simultaneamente, refletissem a diminuição da massa óssea e predissessem o risco de fraturas, concretizaram-se.

Apesar de não haver uma correlação exata entre a massa óssea – responsável por 75 a 85% da resistência óssea total, e a micro-arquitetura óssea, Seeley *et al.* (1995) demonstraram que, existia uma forte associação entre a DMO e a ocorrência de fraturas. Daí a razão da diminuição da DMO ser considerada ainda hoje, mesmo isoladamente, como o preditor mais importante do risco de fratura, assim como a

presença de hipertensão arterial sistêmica o é para o Acidente vascular cerebral e a dislipidemia para o Infarto agudo do miocárdio (DAVEY, 1998).

Marshall, Johnell e Wedel (1996), corroborando os resultados do *Study of Osteoporotic Fractures* (SOF), demonstraram que o risco de fratura osteoporótica era estimado da melhor forma, mediante a medida direta da DMO no próprio sítio de interesse, o que parece redundante, se lembrarmos do *turnover* ósseo inerente aos tipos trabecular e cortical. Todavia, alguns autores, como Cooper (1999), acreditavam que, a diminuição da DMO em qualquer sítio, era suficiente para prever o risco global de fraturas, e defendiam que, quanto maior o número de locais analisados – CL, CF e RD, maior a possibilidade diagnóstica (Tabela 1.5).

Tabela 1.5 – Risco relativo (IC 95%) de fratura em mulheres, a partir da diminuição de 1,0 DP da DMO abaixo da média ajustada para idade.

<b>Sítios</b>	<b>Fraturas</b>	<b>Antebraço</b>	<b>Quadril</b>	<b>Vertebral</b>	<b>Todas</b>
Rádio Distal	1,7 (1,4 – 2,0)	1,8 (1,4 – 2,2)	1,7 (1,4 – 2,1)	1,4 (1,3 – 1,6)	
Coluna Lombar	1,5 (1,3 – 1,8)	1,6 (1,2 – 2,2)	2,3 (1,9 – 2,8)	1,5 (1,4 – 1,7)	
Colo Femoral	1,4 (1,4 – 1,6)	2,6 (2,0 – 3,5)	1,8 (1,1 – 2,7)	1,6 (1,4 – 1,8)	

Fonte: Marshall; Johnell; Wedel (1996).

No que se refere à correspondência da quantidade de massa óssea entre os sítios, o coeficiente de correlação do peso das cinzas secas, provenientes de osso de cadáveres, e a histomorfometria de *phantoms* entre os sítios de osso trabecular – íliaco versus CL, foi de 0,83, bem como entre os sítios corticais – metacarpos versus RD e versus CF, foram de 0,96 e 0,85, respectivamente, mas diferindo da CL ( $r = 0,47$ ) (AITKEN *et al.*, 1974 *apud* PODENPHANT *et al.*, 1986).

Todavia, Zanette *et al.* (2003) corroboraram os achados de autores como Pouillès, Tremollières e Ribot (1993) que, em cerca de 30% dos casos a correlação entre a quantidade de massa óssea de diferentes locais – fossem periféricos e axiais, ou compostos por osso trabecular e cortical, era inadequada, principalmente em mulheres na peri-menopausa, ao afirmarem que, 25% das mulheres com diagnóstico de OPO na CL não possuíam desmineralização óssea no CF, enquanto o contrário

ocorria em torno de 16% delas. Os autores concluíram que, para melhor julgamento do risco de fratura, sítios corticais e trabeculares deveriam ser avaliados concomitantemente, e o menor valor de TS encontrado, abaixo de -1,0 DP, deveria ser utilizado para o diagnóstico da diminuição de massa óssea e prognóstico para fraturas.

Em relação à validação diagnóstica, estudos demonstraram que, o DXA apresentou maior sensibilidade, especificidade e acurácia em separar populações com ou sem fratura, nos sítios de relevância clínica – RD, CL e CF, do que diagnosticar mulheres com ou sem OPO densitométrica e risco de fratura, logo após a menopausa (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1994).

De uma maneira geral, as medidas de DMO pelo DXA em CL – média de L1-L4 ou de L2-L4, apresentam uma precisão de curto e de longo prazo maiores de que outras técnicas e de que em outros sítios, com erro de reprodutibilidade *in vitro* de 0,4% e *in vivo* de 0,6-2,6%, contrastando com a do CF, de 0,8 a 3,9% e do antebraço, de 1,2 a 2,6%. De fato, já que o osso trabecular – metabolicamente mais ativo, é composto da maior superfície/volume da CL, a precisão de um método é extremamente importante para que as alterações detectadas na massa óssea vertebral dadas pelo seguimento sejam confiáveis (POUILLÈS *et al.*, 1991).

Contudo, mesmo nos dias atuais, a realidade fora do ambiente acadêmico é que, nem a DO nem tão pouco os tratamentos específicos, que se estabeleceram para retardar a reabsorção óssea ou estimular a formação óssea, estão disponíveis sem algum tipo de encargo, ainda que nos serviços de saúde privados e em países ditos do primeiro mundo.

Realmente, estudos revisionais ainda não revelaram evidências suficientes, à luz dos conhecimentos da Economia da Saúde, que recomendem o rastreamento populacional, através da DO ou o tratamento em massa de mulheres, a partir da menopausa, que não sejam consideradas de alto risco para fraturas (NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION, 1998b). Portanto, tornou-se necessário eleger aquelas que pertenciam a grupos de maior risco e, portanto, que viessem a se beneficiar mais com o diagnóstico da OPO (SIRIS *et al.*, 2001).

A fim de aumentar o valor diagnóstico e preditivo do exame, a NOF e outras dez sociedades americanas preconizaram que, as mulheres acima de 65 anos; as brancas abaixo de 65 anos e com outro fator de risco para OPO, que não a MP; e, aquelas com antecedentes pessoais e familiares de fraturas deveriam realizar ao menos uma DO. Porém, admitia outras indicações, como: as causas secundárias de OPO – hiperparatireoidismo primário, etc; o uso crônico de corticosteróides; a monitoração terapêutica, etc (NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION, 1989) (Anexo F – Quadro 1.3).

Fora a inacessibilidade prática à realização da DO, estudos prospectivos ainda indicaram que, o TS da OMS não foi idealizado para a predição de risco de fraturas a nível individual, apesar de rapidamente ter se transformado em uma ferramenta de fácil aplicação, que permitiu o levantamento de dados sobre a prevalência da OPO e a incidência de fraturas, em diversos países (KANIS, 2002).

Atualmente, até a OMS assume que, apenas uma única medida de TS, baseada numa população de mulheres brancas americanas na pós-menopausa e outra no pico de massa óssea, não deveria ser referência para diagnosticar a OPO ou prever o risco de fraturas para outras técnicas, raças, gêneros, sítios e até faixas etárias, devido à possibilidade de comprometer as verdadeiras figuras de prevalência de desmineralização óssea em determinadas populações ou invalidar métodos de rastreamento que viabilizariam a avaliação de risco (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2003).

Ultimamente, a população nomeada como de referência para estabelecer o TS para OPO do CF ou do fêmur total advém do *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), tendo sido composta por homens e mulheres americanos de diferentes raças e faixas etárias, e já se encontra incorporada à base de dados dos três maiores fabricantes DXA (LOOKER *et al.*, 1997, 1998) (Apêndice A – NHANES III).

Inclusive, desde 1999, a NOF recomenda que, a intervenção terapêutica para OPO, dê-se a partir de um TS abaixo de -2,0 DP se não houver outro fator de risco que não a MP, ou a partir de -1,5 DP, caso o contrário ocorra.

Anualmente, a *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) também define diretrizes, que devem ser seguidas tanto pelos fabricantes de densitômetros, como pelos operadores, a fim de garantir a qualidade da informação gerada pelo DXA. As posições oficiais mais pertinentes com este estudo se encontram no Anexo G (BINKLEY *et al.*, 2006) (Apêndice A – ISCD).

Resumindo, confirma-se que, a DO em CL e CF, por ter preservado sua precisão e acurácia mesmo após uso comercial, permanece como método padrão-ouro para o diagnóstico de OPO, prognóstico de fratura e seguimento individual. E reforçando as evidências dos estudos longitudinais, dentre todos os preditores de risco para fratura, a DMO isolada, medida pelo DXA em CL e CF, é o mais relevante, já que a probabilidade de fratura por fragilidade óssea praticamente dobra a cada aumento de -1,0 DP do TS, o que equivale a aproximadamente 10% de perda da massa óssea (MARSHALL; JOHNELL; WEDEL, 1996).

Uma década após o consenso da OMS, percebe-se que as críticas não são voltadas contra a tecnologia DXA, os sítios axiais escolhidos para representarem os componentes ósseos trabecular e cortical, ou mesmo a DMO, mas sim ao TS da OMS, que não reflete a qualidade da micro-arquitetura óssea, nem o pico de massa óssea e, menos ainda, outros determinantes de risco, mas se mantém firme como critério de classificação para desmineralização óssea e limiar de risco para fratura.

Como ainda hoje não se apresentam soluções para essas questões, a comunidade científica continua empregando tempo, recursos e esforços buscando ajustar o TS da OMS a realidades particulares, enquanto os pacientes continuam expostos a situações vexatórias, como quando alguns indivíduos com TS abaixo de -2,5 DP caem e não fraturam ou pior ainda, nefastas, quando ocorre exatamente o contrário.

### **1.3 Impacto Sócio-Econômico e Justificativa Para o Rastreamento da Osteoporose**

A comunidade européia e a sociedade americana reconhecem que, os custos sócio-econômicos da OPO só tendem a aumentar em virtude do envelhecimento de sua população, ratificando-a como um dos problemas de maior impacto atual e futuro na saúde pública, porque além de ser uma patologia progressiva e silenciosa, conta como principal e, às vezes, primeira expressão clínica – as fraturas, que são responsáveis pela diminuição da expectativa, pelo comprometimento da qualidade de vida e pelo consumo dos escassos recursos destinados à saúde pública (CUMMINGS; MELTON III, 2002).

Em conformação com os argumentos acima, todos os países deveriam assim admiti-la, haja vista que, o crescimento da população idosa é esperado globalmente. Em 2025, estima-se que entre as dez nações de maior contingente de idosos – em particular do sexo feminino, seis países estarão em processo de desenvolvimento, e o Brasil será um deles (LIMA-COSTA, 2003).

Segundo informações do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população acima de 60 anos, que perfazia cerca de 9% do total de brasileiros, em 2000, vem crescendo aceleradamente, principalmente na faixa etária acima de 80 anos, passando de três milhões, em 1960, para sete milhões, em 1980, e para 14 milhões, em 2000, estimando-se que alcançará 32 milhões em 2020. Esses dados geram preocupação por conta do despreparo dos serviços de atenção básica à saúde e de alta complexidade do SUS, responsáveis pelas ações de prevenção, diagnóstico e tratamento das DANT. O IBGE (2003) também evidenciou que, o contingente feminino – o mais propenso ao acometimento da OPO e fraturas, era e será maior que o masculino, em todos os estratos etários (Apêndice A – IBGE; Anexo H – Figura 1.1).

De fato, as desigualdades sócio-econômicas que caracterizam o Brasil, desfavorecem o desenvolvimento de todas as outras áreas, sendo que na saúde, os indicadores apontam para um perfil de polarização clínico-epidemiológica, isto é,

apesar das taxas de mortalidade infantil e de fecundidade tenderem à redução, a média da expectativa de vida já ter extrapolado os 72 anos de idade, e a mortalidade proporcional por doenças crônico-degenerativas encontrar-se em ascensão, ainda se convive com doenças infecto-contagiosas emergentes e re-emergentes, endêmicas e epidêmicas (FREESE; FONTBONNE, 2006). Dentre as principais causas de mortalidade em idosos, as causas externas – fraturas por quedas e atropelamentos, já se aproximam de 3,3% em homens e 1,8% em mulheres (SILVA Jr. *et al.*, 2003).

Nos países que já completaram a transição clínico-epidemiológica, as fraturas causadas pela OPO são responsáveis por mais dias de hospitalização, em mulheres acima de 45 anos de idade, do que qualquer outra doença. No Reino Unido, por exemplo, a internação por OPO já ultrapassa aquela do Infarto agudo do miocárdio, Diabete *mellitus* e Asma brônquica. Baseados em estudos europeus, Johnell e Kanis (2006) demonstraram graficamente o ônus da incapacidade ajustada por anos de vida devido à fratura por OPO, em comparação com o de outras patologias (Anexo I – Figura 1.2), enquanto Johnell *et al.* (2005) comprovaram o ônus dos custos hospitalares causado pelas fraturas por OPO, comparado ao de outras doenças (Anexo J – Figura 1.3).

Em 2002, a IOF reportou que, o custo anual estimado para o tratamento de 2,3 milhões de fraturas osteoporóticas na Europa e nos Estados Unidos foi de \$27 bilhões. Na Austrália, os custos totais relativos à OPO são da ordem de \$7,4 bilhões/ano, dos quais \$1,9 bilhões referem-se a custos diretos com suas complicações (CUMMINGS; MELTON III, 2002). No Canadá, em 1990, os custos com a prevenção, as hospitalizações e o tratamento foram estimados em \$150 milhões (OSTEOPOROSIS SOCIETY OF CANADA, 1995) (Apêndice A).

Na Europa, em 2000, o número de fraturas osteoporóticas foi estimado em 3,8 milhões (0,9 milhão somente no quadril). Os custos diretos chegaram quase a €31,7 bilhões e a previsão é que alcance até €76,7 bilhões em 2050 (MELTON III *et al.*, 2003). Lippuner *et al.* (1997), baseando-se em *cohorts* hipotéticos estimaram que, aproximadamente 179.000 homens e 611.000 mulheres estariam sob um risco anual

de sofrer uma fratura de quadril devida a OPO e os gastos poderiam alcançar até €25 bilhões.

Nos Estados Unidos, os custos diretos do tratamento das fraturas por OPO, somente em 2002, totalizaram \$17,5 bilhões, sendo que aquelas envolvendo o quadril totalizaram 63% (RAY *et al.* 1997). Este montante chega a exceder as despesas anuais com câncer de mama e o ginecológico, combinados (CHRISCHILLES; SHIREMAN; WALLACE, 1994). Anualmente, são computadas cerca de 1,5 milhões de fraturas devido à fragilidade óssea, das quais 700.000 são vertebrais, perfazendo um total de 432.000 hospitalizações, com um gasto aproximado de \$14 bilhões (NEVITT, 2001).

Estudos com modelos probabilísticos inferem que, em um período de 10 anos, as mulheres brancas americanas na pós-menopausa experimentarão 5,2 milhões de fraturas em qualquer um dos sítios de maior relevância clínica, que implicarão em gastos diretos maiores que \$45 bilhões, e que em 2020, \$62 bilhões serão empregados para o tratamento das fraturas de quadril em cerca de 14 milhões de pessoas, acima de 50 anos (NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION, 2002).

E na América Latina, projeções de 1990 a 2050 indicam que, a quantidade de fraturas de quadril em mulheres e homens, somente na faixa etária de 50 a 64 anos aumentará 400%, e para os indivíduos acima de 65 anos, esta cifra subirá para 700%. Em 2050, os latinos poderão desenvolver em torno de 655.648 novas fraturas de quadril, que custarão à saúde pública algo em torno de \$13 bilhões (COOPER; CAMPION; MELTON III, 1992).

No Brasil, Araújo, Oliveira e Bracco (2005) avaliaram o ônus econômico do tratamento das fraturas osteoporóticas do fêmur, em pessoas acima de 50 anos, pela perspectiva das seguradoras de saúde, e constataram que, os custos diretos hospitalares foram da ordem de R\$24 mil, e o impacto econômico girou em torno de R\$12 milhões. Já Kowalski, Szjenfeld e Ferraz (2001, 2004), pela perspectiva da sociedade, referiram que o custo médio anual para o tratamento individual da OPO na pós-menopausa, baseado na tabela do SUS de 1998, alcançou R\$908,00 (equivalente a 11% da renda familiar média/ano).

Considerando que o impacto sócio-econômico provavelmente seja até maior que o demonstrado acima, questiona-se o porquê do diagnóstico da OPO, às vezes, postergar-se até a ocorrência de uma fratura esquelética, tão incompatível com os conhecimentos atuais sobre o metabolismo e a fisiologia ósseos e o arsenal diagnóstico-terapêutico existente (MARQUES-NETO; LEDERMAN, 1995).

Entretanto, quando se atenta para a condução sócio-político-financeira da saúde pública dos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, como o Brasil, onde programas preventivo-terapêuticos destinados a OPO não são disponíveis ou acessíveis, presume-se que o rastreamento da baixa massa óssea – mesmo que voltado para mulheres na pós-menopausa, também não seja considerado prioritário ou viável economicamente.

Surpreendentemente, a *National Osteoporosis Society* (NOS) revelou que, mesmo em países onde técnicas para o rastreamento diagnóstico já tenham sido validadas e programas que dispensem medicamentos de alto custo existam, somente uma em cada oito mulheres a partir de 65 anos realizava DO, e que apenas 5% a 14% das mulheres que procuravam a emergência com fraturas em punhos ou quadril já haviam realizado DO ou sido orientadas quanto ao tratamento, mesmo após a alta hospitalar (NATIONAL OSTEOPOROSIS SOCIETY, 2001) (Apêndice A – NOS)

Também Siris *et al.* (2001) ao estudarem mulheres acima de 60 anos, cuja probabilidade de OPO era em torno de 20% a 30%, observaram que 700 das 33.000 participantes (cerca de 2%) haviam realizado DO, somente 5.000 haviam recebido alguma orientação terapêutica, e apenas 30% daquelas diagnosticadas como osteoporóticas estavam sendo efetivamente tratadas.

Já um inquérito organizado pela IOF (2000) e conduzido em 11 países, denotou a falta de orientação dos pacientes quanto ao risco pessoal de OPO e fraturas, e o treinamento falho dos médicos, particularmente generalistas, em reconhecer fatores de risco, diagnosticar e tratar a OPO, antes da primeira fratura. Algumas razões apontadas incluem a pouca disponibilidade em realizar a primeira DO, habilitação inadequada dos recursos humanos, pouca conscientização da utilidade em mensurar a DMO, e principalmente, o fator custo – reembolso limitado por parte dos

planos de saúde e existência de co-participação, inclusive na saúde pública (KANIS; JOHNELL, 2005).

Infere-se pelos achados acima que, as ações preventivo-terapêuticas, no intento de diminuir o impacto psico-sócio-econômico-funcional de patologias crônico-degenerativas como a OPO, por exemplo, cuja tendência é avolumar-se devido ao aumento da expectativa de vida, para serem efetivamente implantadas, necessitam da revisão continuada das práticas clínicas e da integração de todos os profissionais envolvidos, sob pena de serem negligenciadas, incompreendidas ou consideradas arbitrárias.

Teoricamente, ações de saúde englobando a caracterização da população quanto à presença de fatores de risco, a percepção em relação a aqueles modificáveis, o rastreamento da desmineralização óssea e a condução terapêutica adequada, preferencialmente de mulheres na pós-menopausa, impõem-se, e são comprovadamente factíveis e financeiramente mais aconselháveis que o ônus do tratamento das fraturas, mesmo que os resultados venham em longo prazo.

Assim como estratégias preventivas, para estabelecer o risco de desmineralização óssea e fraturas por OPO, através de um rastreamento irrestrito, direcionado à população sob risco, a fim de determinar os indivíduos mais susceptíveis às complicações, que seriam encaminhados para a confirmação diagnóstica e, em seguida, a programas de orientação e intervenção, parece razoável e eficiente (BLAKE; PATEL; FOGELMAN, 1998).

Antes de passar da teoria à prática, a OMS (1994) aconselha avaliar a necessidade e a viabilidade da implantação de um programa de rastreamento, e propõe os seguintes critérios: a patologia deve ser bastante prevalente e considerada como um importante problema social; o teste proposto deve ser simples, seguro e aplicável na população, e suficientemente sensível e específico; a intervenção deve ser efetiva e disponível; e, futuramente, o programa deve ser acessível e custo-efetivo.

Os objetivos fundamentais de um programa de rastreamento sugeridos pela OMS (1994) seriam: beneficiar a saúde da comunidade, à medida que orientaria a

população em geral e os profissionais de saúde sobre a OPO e o risco de complicações; diminuir a incidência de fraturas osteoporóticas, porque uma intervenção racional seria fornecida; reduzir os custos hospitalares das fraturas, particularmente de quadril.

Estudos sobre Economia da Saúde revelaram que, os custos com qualquer programa de rastreamento dependem mais dos gastos com a intervenção e o redirecionamento, quando necessário, para testes confirmatórios, do que do próprio teste *per se* (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1994). Por conseguinte, um programa desse tipo instado em uma população desorientada, desde o público infanto-juvenil, quanto à importância do pico de massa óssea e sua manutenção, além da velocidade de perda, conforme o envelhecimento, inicialmente geraria mais custos, do que traria benefícios.

A população que mais se beneficiaria, ou colocado de outra forma, menos oneraria os recursos destinados ao programa, no caso específico da OPO, dependeria do desfecho a ser evitado: se fosse retardar a instalação ou refrear a velocidade de perda de massa óssea, deveria ser destinado às mulheres na peri e pós-menopausa, sem outros elementos de risco e que não quisessem usar modificadores do metabolismo ósseo, como a TRH, por exemplo; se fosse minorar o risco de fratura, a indicação seria para pacientes com fatores de risco associados, que aceitassem iniciar uma terapêutica anti-reabsortiva (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1994).

Em relação aos fatores de risco para OPO, isoladamente, não dispõem de boa sensibilidade para o rastreamento de desmineralização óssea. Entretanto, quando pesquisadores procederam à criação e à validação de instrumentos, combinando-os entre si, como o SCORE, o ORAI, o ABONE e o critério de peso corporal, a sensibilidade para identificar mulheres com o  $TS \leq -2,0 DP$  – critério da NOF (1998a) para o tratamento, ficou em torno de 97%, 94%, 79%, 80%, respectivamente. Em contraponto, a especificidade foi inversamente proporcional, apresentando figuras como 19%, 21%, 53% e 52% (RADOMINSKI *et al.*, 2002) (Anexo K – Tabela 1.6).

Autores como Kanis *et al.* (2007) advertem que, embora certos fatores de risco comprovadamente auxiliem a DO na averiguação da desmineralização óssea, na individualização do risco de fratura e no reconhecimento de outras condições osteopenizantes, eles ainda devem ser contextualizados, principalmente quando utilizados para grupos específicos.

Pois, diferenças raciais relativas ao biótipo, às medidas antropométricas, a orientações dietéticas, aos hábitos de vida e ocupacionais, a fatores de exposição a quedas, etc, podem gerar divergências na prevalência de baixa massa óssea e incidência de fraturas nos continentes, e até em macro-regiões dentro do mesmo país (BACON *et al.*, 1996).

Atualmente, sob a chancela da OMS, ocorre um estudo prospectivo e multi-cêntrico, no intuito de definir a mais eficiente combinação entre os principais fatores de risco para determinar baixa massa óssea e risco de fraturas por OPO, independente da DMO, que certamente devem apresentar particularidades em relação aos diferentes grupos populacionais (KANIS *et al.*, 2007). Também em São Paulo (SAPOS) e no Rio de Janeiro (RIOS) acontecem estudos regionais com o mesmo fim e, em breve, esses resultados estarão disponíveis para a consulta.

Apelando para as evidências científicas, o valor diagnóstico da quantificação da DMO pelo DXA – em CL, CF ou antebraço, recai na capacidade técnica em identificar objetivamente diferentes graus de desmineralização óssea e o risco correspondente para fratura, principalmente no próprio sítio avaliado e daí, orientar a terapêutica (KANIS *et al.*, 1997).

Inquestionavelmente, a quantificação da desmineralização óssea dos sítios axiais é precípua, pois a massa óssea da CL além de sofrer precocemente os efeitos do hipoestrogenismo, possui a maior velocidade de perda, enquanto a diminuição da massa óssea do CF predispõe a um risco aumentado para o mais mórbido e letal tipo de fratura. Então, idealmente, todos os indivíduos sob risco de desmineralização óssea, irrestritamente, deveriam ter acesso ao menos a uma avaliação da DMO e à orientação sobre os principais fatores de risco associados a baixa massa óssea para a prevenção do aparecimento de fraturas osteoporóticas.

No entanto, na prática clínica, tanto o rastreamento indiscriminado pela DO axial mostrou-se inviável quanto à utilização do TS preconizado pela OMS não foi capaz de prever o risco de fraturas individualmente, especialmente numa fração considerada de baixo risco. Entre outros motivos, porque a qualidade da micro-arquitetura óssea não é avaliada concomitantemente. Nesses indivíduos seria imprescindível a associação de questionários de fatores de risco para OPO e, especificamente, para fraturas para individualizar a indicação das medidas preventivo-terapêuticas (BERG, 2003).

Partindo do pressuposto que, se a OPO é uma doença esquelética sistêmica, aparelhos periféricos poderiam servir para seu rastreamento, desde que validados na população a qual serviriam e referendados pela população jovem daquela comunidade. Os DXA de antebraço possuem a vantagem de serem da mesma tecnologia dos axiais – considerados pela OMS como padrão-ouro, portáteis, cerca de três vezes mais baratos, simples de operar, não ocuparem muito espaço físico e terem dose de radiação muito baixa (GLÜER; JERGAS; HANS, 1997).

Desde 1998, a NOF recomenda que, apenas a DO da CL e do CF, realizada em aparelhos DXA, poderia orientar o diagnóstico, a terapêutica e o seguimento da OPO, baseados em um TS de 2,0 DP ou mais da DMO abaixo do pico de massa óssea, definido como a média da DMO máxima adquirida por adultos jovens saudáveis. Contudo, juntamente com outras sociedades clínico-densitométricas admite o DXA do RD para o rastreamento do risco de desmineralização óssea, da seguinte forma: quando o TS estiver acima de -0,9 DP, a paciente deveria ser considerada de baixo risco e receber orientações; enquanto se o TS for  $\leq -1,0$  DP, a mesma deveria ser encaminhada para complementação com DO axial e iniciar tratamento apropriado (Tabela 1.7).

Tabela 1.7 – Sumário das posições oficiais da *National Osteoporosis Society from United Kingdom* sobre o uso clínico dos densitômetros periféricos de absorciometria de dupla fonte de R-X.

<b>T-Score do antebraço</b>	<b>Recomendações (sem fratura por fragilidade)</b>
Acima de -0,9 DP	Não tratar. Orientações clínicas.
Entre -1,0 DP e -2,4 DP	Referir p/ DXA axial. Reposição de cálcio e vitamina D.
Abaixo de -2,5 DP	Tratar com drogas modificadoras do metabolismo ósseo.

Fonte: National Osteoporosis Society (2004).

Contudo, certas desvantagens limitam o uso da DO de antebraço para o rastreamento de desmineralização óssea axial, tais como: os sítios periféricos possuem menor relevância clínica; a DMO não oferece boa correlação quanto à perda óssea inicial trabecular, nem à predição de fratura em sítios corticais, tão pouco em relação à velocidade de desmineralização óssea ou seu tratamento, quando baseados no mesmo TS da OMS. Portanto, este método ainda merece ser ajustado (CUMMINGS *et al.*, 1993).

Uma proposta para melhorar a *performance* dos densitômetros periféricos, seria determinar um limiar específico baseado na DMO, para a verificação de um determinado risco – ou de baixa massa óssea ou de fratura. Modelos probabilísticos têm sido testados correlacionando o risco de fratura do quadril a DMO do rádio distal, combinada à idade da paciente, mas que necessitam ser validados e aplicados prospectivamente, para que a partir daí os resultados possam ser extrapolados (SUMAN *et al.*, 1993).

Outra abordagem seria avaliar e propor outro ponto de corte, baseado nos quintis – se a acurácia e a especificidade interessarem mais, ou nos quartis mais baixos do conteúdo ou da densidade mineral óssea periférica – se o objetivo for o rastreamento de uma população feminina saudável, tendo como padrão-ouro, obviamente a desmineralização óssea em CL e CF (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1994).

Outra possibilidade seria associar questionários de fatores de risco para OPO e fraturas, para auxiliar na individualização dos resultados de medidas em sítios

periféricos. Esse tipo de proposta é extremamente interessante em relação às políticas de saúde pública, principalmente em países subdesenvolvidos, que praticamente têm que escolher qual paciente deverá ser investigada e, posteriormente, tratada (BLACK; CUMMINGS; MELTON III, 1992).

Enfim, comunga-se com a impressão geral de que a OPO, caso não seja pronta e eficientemente conduzida pelos gestores da saúde, poderá firmar-se neste século como um dos problemas mundiais de maior impacto na saúde pública. Então, há que se contar com ações que visem o treinamento dos profissionais para a promoção da saúde, a prevenção da instalação da doença e o manejo das complicações, interferindo nos determinantes do pico de massa óssea – através de um estilo de vida saudável; reconhecendo aqueles fatores de risco que são mais prevalentes e as condições osteopenizantes passíveis de modulação, na população geral – para evitar a diminuição da massa óssea; rastreando de forma acessível os grupos de risco para OPO – mediante a mensuração da DMO em antebraço; e, controlando a velocidade da perda mineral óssea axial – para se contrapor eficientemente contra a instalação das fraturas por fragilidade óssea.

Nesse contexto, surgiram os questionamentos que conduziram este estudo, realizado numa população feminina de base hospitalar, saudável e na pós-menopausa: qual a acurácia da DO de antebraço, em relação à DO axial para diagnosticar a baixa massa óssea, utilizando o TS da OMS? As medidas da DMO do rádio distal (RD) e do ultradistal (RUD), após ajuste por técnicas de validação diagnóstica apropriadas, poderiam adequar-se ao rastreamento da desmineralização óssea em coluna lombar (CL) e colo femoral (CF)?

#### 1.4 Referencial Teórico da Densitometria Óssea de Antebraço

Historicamente, em 1963, o densitômetro SPA do antebraço foi reconhecido como a primeira técnica objetiva para quantificar a massa óssea. Apesar dos aparelhos periféricos terem sido paulatinamente sucedidos pelo inegável valor diagnóstico e prognóstico das medidas axiais, a DO periférica continua sendo utilizada para mensurar a DMO e, por conseguinte, prever o risco de fratura por fragilidade óssea, tanto no próprio sítio como globalmente, há mais de 20 anos (BARAN *et al.*, 1997).

Os sítios periféricos já averiguados constam do antebraço, calcâneo e mãos e, além do p-DXA – tecnologia mais precisa e acurada, outras técnicas encontram-se disponíveis, como o SXA, a p-QCT e a radiogrametria. Sabidamente, o DXA de antebraço tem a capacidade de medir a massa óssea cortical (87%) no RD, e uma combinação dos tipos trabecular (55%) e cortical, no RUD, existindo uma boa correspondência entre as DMO desses locais, especialmente após a MP e, conforme o envelhecimento, como reafirmaram Xu *et al.* (1998).

Pela DO de antebraço ser um método barato, de fácil e de rápido manuseio, seguro, não-invasivo e portátil, possuir mínima taxa de exposição à radiação e não ocupar muito espaço físico; pela DMO do RD ter boa correlação com a DMO da CL e do CF – em vigência de desmineralização óssea; por esse sítio comumente não sofrer influência de artefatos, deformações ou variações e possuir pouco tecido de partes moles, que prejudicariam a avaliação da massa óssea, esta técnica logo se tornou indicada para investigar a baixa massa óssea em comunidades e em áreas rurais, cujo acesso a sistemas de saúde era difícil, e em instituições, cujos indivíduos tinham pouca capacidade de deambulação (NAKAMURA *et al.*, 2000).

Rapidamente, pesquisadores como Heilmann *et al.* (1998) ocuparam-se em avaliar a reprodutibilidades das medidas de DMO, adquiridas por aparelhos DXA, SPA e p-QCT em antebraço de quatorze jovens saudáveis ( $24,6 \pm 1,5$  anos), concluindo que, apesar da alta correlação entre eles ( $r = 0,95$ ), a precisão a longo prazo foi baixa,

comprometendo a veracidade das mudanças clínicas relacionadas à idade ou ao tratamento em pacientes com OPO.

Enquanto Martin *et al.* (1999), estudando a concordância da DMO entre quatro sítios diferentes no mesmo antebraço de 48 pacientes internadas, observaram elevada correlação entre eles ( $r = 0,84 - 0,91$ ), e sugeriram mais pesquisas utilizando a DO periférica, particularmente em grupos específicos que apresentassem quaisquer impedimentos na realização de DO axial.

Todavia, foi Bouxsein, Parker e Grenspan (1999) que, através de um bem delineado ensaio clínico controlado randomizado, placebo-controlado, duplo-cego, envolvendo 120 mulheres ( $70 \pm 4$  anos) com o intuito de avaliar, tanto a eficácia do Alendronato de Sódio em aumentar a DMO em sítios periféricos – RD e RUD, e axiais – CL e CF, quanto à congruência da resposta terapêutica entre eles, após um e 2,5 anos de intervenção, lograram os resultados mais expressivos:

- As correlações basais entre as DMO periféricas e axiais foram de  $r = 0,54 - 0,61$  ( $p < 0,001$ ) e  $r = 0,56 - 0,63$  ( $p < 0,001$ ), respectivamente.
- No grupo tratado, a DMO elevou-se 4 a 12,2% ( $p < 0,001$ ) nos sítios axiais, mas somente 0,8 a 1,3% ( $0,001 > p < 0,005$ ) nos periféricos.
- Mudanças em curto e longo prazo na DMO foram significativamente correlacionáveis entre os dois sítios axiais, o mesmo não se sucedendo com os sítios periféricos.
- Os autores concluíram que, a monitoração terapêutica da OPO em mulheres idosas não deve ser realizada em sítios periféricos, nem tampouco os resultados serem extrapolados para os axiais.

Contrariamente, Henzell *et al.* (2000) comparando os coeficientes de variação percentuais ( $CV\% = DP/M$ ) da DMO de sítios periféricos e axiais de 72 mulheres, obtiveram que, o antebraço teve o menor deles (0,5%), seguido do CF (1,0%) e da CL L1-L4 (1,1%), ou seja, após a intervenção terapêutica ou o curso natural da doença, se duas medidas do mesmo paciente ultrapassassem este valor, podia-se considerar que uma mudança na DMO realmente havia ocorrido.

Os pesquisadores acima suspeitaram que, os erros de precisão *in vivo* das densitometrias – periféricas e axiais, poderiam ser devidos ao intervalo insuficiente entre as medidas nos sítios, à variabilidade da própria máquina, ao tipo de *scanner* - o *fan beam* é mais completo que o *pencil beam*, à presença de artefatos, ao posicionamento do paciente e à análise inadequados.

Nakamura *et al.* (2000), utilizando o DTX-200, encontraram uma média de DMO algo menor em todas as faixas etárias e uma taxa de diminuição anual de 1,6%/ano em antebraço de mulheres japonesas após a MP, em relação aos relatos das brancas americanas – 1,1 a 2,1%/ano, além de uma taxa de diminuição 1,7 vezes maior em mulheres do que em homens, reforçando que, cada população deve ter seus próprios dados de referência masculino e feminino e somente aceitar os dados do fabricante, após estudos de validação.

Baseados em diversos estudos transversais, Augat, Fuerst e Genant (1998) evidenciaram que, o DXA do antebraço serviu para determinar, com precisão e acurácia suficientes, o pico de massa óssea, o grau de desmineralização óssea e a velocidade da perda óssea relacionada à idade, no próprio sítio.

Então, seguindo o raciocínio de Miller *et al.*, (1998), à medida que, a OPO é uma doença sistêmica, a DO de antebraço poderia tornar mais acessível e menos iníquo o rastreamento populacional da desmineralização óssea, visando à seleção de mulheres na pós-menopausa, que realizariam investigação complementar axial, desde que tivesse seu desempenho ajustado.

Até então, como se pôde bem observar, estudos transversais avaliando criticamente a habilidade da DO de antebraço em extrapolar o grau de desmineralização óssea periférica para os sítios axiais, sobretudo utilizando os critérios da OMS, eram controversos, apesar de preencher nitidamente os critérios para um método de rastreamento e da necessidade notória de um programa preventivo-terapêutico para OPO, que fosse acessível irrestritamente. Então, o que dizer sobre o tópico de maior impacto para a saúde pública, ou seja, a capacidade dessa técnica em diferenciar os grupos de risco sujeitos a desenvolver fraturas por OPO, dependendo da diminuição da DMO periférica?

A atitude, aparentemente desinteressada por parte dos nomeados grupos de pesquisa era, até certo ponto compreensível, devido à premência em investigar os determinantes envolvidos no grau e na velocidade de desmineralização óssea axial e os efeitos da terapêutica específica sobre a incidência de fraturas por fragilidade óssea em sítios clínico-epidemiológicos mais relevantes, através da DO em CL e CF – padrão-ouro, e em mulheres acima de 65 anos – população com risco mais elevado para baixa massa óssea e fraturas.

Previsivelmente, a comunidade científica e os gestores da área da saúde, mundialmente, acabaram percebendo que, excetuando-se os grupos específicos em centros acadêmicos, era impossível rastrear, diagnosticar e acompanhar a diminuição da DMO com a DO axial, mesmo seguindo as indicações da NOF (1998a). Contudo, como averiguar o risco atribuível populacional da desmineralização óssea sobre a incidência de fraturas, em mulheres na pós-menopausa, por exemplo? Ou o risco absoluto individual, especialmente em subgrupos taxados como de baixo risco? Como explicar a não intervenção farmacológica, já que não existe um embasamento clínico-radiológico?

Sensíveis a estes aspectos, Baran *et al.* (1997), recomendaram diretrizes para que o p-DXA de RD se adequasse ao rastreamento de desmineralização óssea e à orientação de medidas preventivo-terapêuticas, mesmo utilizando o TS da OMS para CL e CF, e fosse aplicado a mulheres saudáveis, abaixo de 65 anos ou com menos de 15 anos de MP (Tabela 1.8). Dessa forma, o processo de desmineralização óssea nesse grupo de pacientes poderia sair do campo da presunção e passar para o da averiguação eficiente.

Tabela 1.8 – Interpretação das medidas de densidade mineral óssea periférica em mulheres abaixo de 65 anos.

<b>T-Score periférico</b>	<b>Interpretação (se não houver fratura por fragilidade)</b>
Acima de -0,9 DP	DO normal, nenhuma outra avaliação necessária.
Entre -1,0 DP e -1,9 DP	Excluir falso-negativo com DXA axial.
Abaixo de -2,0 DP	DO anormal, tratamento indicado.

Fonte: Baran *et al.* (1997).

Os autores acima advertiram que, para designar especificamente o risco de fraturas em CL e CF, deveria se prosseguir com a avaliação da DMO em sítios axiais, principalmente o da coluna vertebral, devido ao metabolismo inerente do principal componente ósseo – o trabecular, especialmente nesta faixa etária.

Finalmente, próximo à virada do milênio, foram constituídos dois grandes *cohorts* femininos para elucidar, da forma mais arrazoada, se o grau e a velocidade da perda de DMO periférica – isolada ou associada a fatores de risco, contribuía para predizer a baixa massa óssea e o risco de fratura axial. E, são justamente os resultados dos estudos do *Ostèoporose des Femmes de Lyon* (OFELY) – na França, e do *National Osteoporosis Risk Assessment* (NORA) – nos Estados Unidos, mais condizentes com a atual pesquisa, que se encontram explicitados abaixo.

Duboeuf *et al.* (2000) mensuraram a DMO do RD e RUD de 455 mulheres saudáveis, subdivididas em grupos, conforme o estágio do climatério, e prospectivamente estudaram suas taxas de diminuição. Os autores encontraram que, 33% e 44% da amostra já tinham OPO em RD e RUD, respectivamente; após um ano, a perda de massa óssea deu-se principalmente no grupo da pós-menopausa (269 mulheres), variando de 2,1% a 2,7%, tendo sido maior nos primeiros cinco anos da MP, e concluíram que, o aparelho DXA utilizado estava apto para diagnosticar OPO no próprio sítio e informar sobre a taxa de perda óssea logo a partir da MP, nos compartimentos trabeculares e corticais (OFELY *study*).

Já Sornay-Rendu *et al.* (2005), acompanhando anualmente 671 mulheres na pós-menopausa ( $62,2 \pm 9$  anos), pelo DXA de antebraço, demonstraram uma incidência total de 183 fraturas (53 vertebrais) em 134 pacientes, que por sua vez, apresentaram taxa de perda óssea na faixa de 38% a 53% a mais que o grupo sem fratura ( $p = 0,000 - 0,016$ ), e ratificaram que, a DMO é o maior determinante de risco de fratura por fragilidade óssea. Porém, a taxa de desmineralização óssea, mesmo periférica e independente dos outros fatores de risco, também foi importante para o aparecimento de fraturas (OFELY *study*).

Desde 1997, os pesquisadores do NORA, seguem cerca de 200.000 mulheres na pós-menopausa, pelo DXA de antebraço, calcâneo e dedos, que procuravam

espontaneamente os serviços de atenção básica à saúde, mas que não haviam realizado DO no ano anterior. As pacientes deveriam responder questionários auto-aplicáveis sobre fatores de risco para OPO e fraturas, além de reportar o aparecimento de fraturas. Logo no primeiro ano, de 52.050 pacientes, 1.067 relataram a ocorrência de fraturas, e os autores destacaram a DMO periférica como forte preditor de risco (SIRIS *et al.*, 1998).

No seu estudo, Miller *et al.* (1998) realçaram que, educar a população sobre o risco potencial de desmineralização óssea, confirmar a DMO para os profissionais de saúde como o melhor preditor isolado do risco para fraturas, além de tornar acessíveis os meios diagnósticos e as medidas preventivo-terapêuticas, seriam atitudes que, certamente afetariam a magnitude das complicações relacionadas a OPO, já em médio prazo (NORA *study*).

Ora, até mesmo em países desenvolvidos, existem segmentos populacionais que não têm o processo de desmineralização óssea avaliado rotineiramente, provavelmente porque são considerados como de baixo risco para OPO e fraturas, conforme denunciaram Siris *et al.* (2001). Nesse grupo, cerca de 40% e 7% das 200.000 pacientes foram diagnosticadas como osteopênicas e osteoporóticas, respectivamente, pelo p-DXA e a taxa de fratura anual foi de 1,8% e 4,0% a mais, em relação às pacientes com DMO normal (NORA *study*).

A pesquisa conduzida por Miller *et al.* (2002) constatou que, um  $TS \leq -2,5$  DP, mensurado por densitômetros periféricos, em mulheres brancas na pós-menopausa e sem diagnóstico prévio de OPO, esteve significativamente associado a um risco duplicado de fraturas periféricas e axiais, dentro do período de um ano, comparado às demais (NORA *study*).

Enquanto o objetivo de Siris *et al.* (2004) foi comprovar que, a baixa DMO periférica em mulheres na MP entre 50 e 64 anos conferia um risco relativo anual de fratura – em qualquer sítio – similar ao encontrado em mulheres acima de 65 anos, ou seja, de 1,5 para cada diminuição de DP, corroborando as evidências anteriores que defendem a inclusão de pacientes, configuradas como de baixo risco para fraturas, na investigação rotineira de desmineralização óssea, mesmo em sítios menos

relevantes, para daí serem alertadas quanto à implicação de um diagnóstico de baixa massa óssea e medidas para retardar a OPO (NORA *study*).

Os pesquisadores Siris *et al.* (2004) se depararam com 2.259 mulheres na pós-menopausa, e que haviam fraturado, inclusive cerca de 400 em quadril. Quando utilizaram um  $TS \leq -2,5$  DP, observaram que, apenas 6,4% delas preenchiam esse critério da OMS para OPO (18% do total das fraturas e 26% daquelas de quadril). Já os critérios da NOF ( $TS \leq -2,0$  DP e/ou  $TS \leq -1,5$  DP, associado a um fator de risco), foram encontrados em 22,6% nesse grupo das fraturadas (45% das fraturas e 53% das de quadril). Os autores questionaram a extrapolação do TS da OMS dos sítios axiais para os periféricos e insistiram que, esses últimos deveriam ter seus próprios limiares para o diagnóstico da OPO, no intento de orientar futuras intervenções, até a realização da DO axial (NORA *study*).

Barrett-Connor *et al.* (2005), examinando a DMO periférica e o risco absoluto para fratura de 7.784 negras, 1.912 asiáticas, 6.973 hispânicas e 1.708 brancas, atentaram que, as negras e as asiáticas tinham, respectivamente, as maiores e as menores medidas de DMO. Enquanto as hispânicas e as brancas possuíam as maiores taxas de fratura, inclusive em sítios axiais, justificando uma abordagem propedêutica mais precoce, ao menos, nesses grupos de pacientes (NORA *study*).

O estudo de Siris *et al.* (2006) serviu para denotar que, o risco absoluto, assim como o atribuível para baixa massa óssea e fraturas em sítios periféricos e axiais aumentou com o avançar da idade e a diminuição da DMO, sendo que a incidência de novas fraturas por baixa DMO quase se duplicou, a cada década de aumento na idade biológica (NORA *study*).

Quando avaliaram, através de regressão logística, quais dos dezoito fatores de risco, associados ou não a DMO de antebraço, eram os melhores preditores para fraturas em mulheres entre 50 e 64 anos, e na pós-menopausa, Chen *et al.* (2007) evidenciaram que, para as 207 pacientes que relataram novas fraturas osteoporóticas, os antecedentes de fraturas, um  $TS \leq -1,1$  DP e um pobre estado geral foram os melhores determinantes de risco (quase 7%, 3% e 2,4%, respectivamente). A validação desse algoritmo logrou classificar corretamente 65%

das pacientes com fratura e 59% das sem fratura, e os autores concluíram que, a associação de baixa massa óssea, quantificada pela DO de antebraço, a fatores de risco, desde que contextualizados para a população onde serão aplicados, aumentava sua capacidade em predizer fraturas por OPO (NORA *study*).

Pesquisadores do PRONUCLEAR da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), analisaram a capacidade do densitômetro portátil DTX-200 (Apêndice B – Figura 1.4) em quantificar a desmineralização óssea do RD e RUD, em mulheres na pós-menopausa, o grau de correlação dos TS periféricos e axiais, a validação deste método frente ao padrão-ouro, segundo os critérios diagnósticos da OMS, e alcançaram os seguintes resultados (FONTENELE *et al.*, 2003a, 2003b, 2003c, 2005, 2006):

- Em 160 mulheres ( $59 \pm 4,3$  anos) na pós-menopausa, obteve-se uma correlação entre o TSRD e o TSRUD de 0,85 (0,8 – 0,89); e entre o TSCL e o TSCF de 0,69 (0,54 – 0,72) (Apêndice C – Figuras 1.5 E 1.6).
- Nessa amostra, 50 pacientes realizaram exames nos dois antebraços e a correlação linear entre o TSRD dominante e o do não-dominante demonstrada foi de 0,95; e entre o TSRUD dominante e o do não-dominante foi de 0,88 (Apêndice C – Figuras 1.7 E 1.8).
- Nesse estudo, a correlação entre o TSRD e o TSCF foi de 0,54 (0,42 – 0,64); e entre o TSRUD e o TSCL foi de 0,75 (0,6 – 0,76).
- Em outra amostra de 200 mulheres, de 35 a 94 anos ( $62 \pm 9$  anos), na pós-menopausa, com ou sem outras condições osteopenizantes, evidenciou-se uma correlação entre o TSRD e o TSCF de 0,64, e entre o TSRUD e o TSCL de 0,75. Contudo, quando se estratificou a amostra, segundo o TS da OMS, obteve-se que, a correlação entre os sítios periféricos e axiais foi baixa a moderada em mulheres normais ( $r = 0,52 - 0,56$ ), e inexistente para OPE na CL ( $r = 0,09$ ) e para OPO no CF ( $r = 0,07$ ) (Apêndice D – Tabela 1.9).
- Quando se estratificou essa mesma amostra, conforme as faixas etárias:  $\leq 54$  anos, 55 a 64 anos, 65 a 74 anos e  $\geq 75$  anos, observou-se que a melhor correlação entre os sítios periféricos e axiais obtida foi em mulheres a partir de 65 anos ( $r = 0,69 - 0,78$ ) (Apêndice D – Tabela 1.10).

- A validação diagnóstica da DO de antebraço, em relação ao  $TS \leq -2,5$  DP da DO axial, demonstrou uma sensibilidade (SEN) que variou de 81,6% a 86,5% na CL e de 93,5% a 96,4% no CF; uma especificidade (ESP) entre 91,1% e 97,7%; e uma acurácia (ACU) de 88,9% a 94,8% (Apêndice D – Tabela 1.11).
- Enquanto a validação da DO de antebraço, para o rastreamento de desmineralização óssea axial ( $TS \leq -1,0$  DP), demonstrou uma SEN de 77,2 a 78,5% na CL e de 74,6% a 76,9% no CF; uma ESP de 65,2% a 84,3%; e uma ACU de 71,5% a 80% (Apêndice D – Tabela 1.12).
- Ainda nesse estudo, a reprodutibilidade, através do cálculo do CV% de dez medidas de DMO em *phantom* do fabricante foi de 0,41 e de três medidas de DMO subseqüentes em antebraço de 15 mulheres, com intervalo máximo de um mês, foi de 1,11 para o RD e de 2,64 para o RUD.

Os autores concluíram que, a DMO do RD e do RUD, de qualquer um dos antebraços, foi bastante precisa e acurada para diagnosticar a OPO em CL e CF. Contudo, ao utilizar o TS da OMS e a base de dados dos fabricantes dos DXA utilizados, obtinha-se apenas uma boa correlação de baixa massa óssea entre os sítios periféricos e axiais, particularmente em mulheres idosas, cuja OPO já era esperada, e mister a avaliação da massa óssea em sítios mais relevantes. Essa *performance* não era, em absoluto, a desejada para um exame que se propunha selecionar os indivíduos mais propensos a desmineralização óssea axial, como mulheres logo a partir da MP, ou seja, o instrumento deveria ser ajustado.

Baseados nas melhores recomendações retiradas de extensa revisão sobre a aplicabilidade clínica da DO periférica, Eis e Lewiecki (2006) constataram que:

- Instrumentos periféricos são úteis para avaliar o risco de fratura. Porém, não são aconselháveis para monitorar mudanças na DMO.
- Somente o DXA do RD pode ser utilizado para diagnosticar OPO.
- Antes que a DO periférica seja utilizada para indicar pacientes para a realização da DO axial, é necessário definir pontos de corte específicos para o método escolhido e para a população na qual será aplicada, validando-o frente ao padrão-ouro, respeitando uma SEN mínima de 90% para diagnosticar OPO em CL e CF.

- Quando e onde, em quais indivíduos e em que condições o DXA axial não estiver disponível, o teste periférico deve ser considerado para identificar os indivíduos de alto risco para fratura e orientar a intervenção farmacológica.

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens) periodicamente reúne especialistas para estabelecer diretrizes baseadas em evidências científicas, adaptando-as às particularidades da nossa população, na intenção de preservar a qualidade das informações geradas pelos densitômetros (ZERBINI *et al.*, 2007). E, em relação aos periféricos, orienta que:

- As medidas da DMO e do TS do antebraço devem ser realizadas nas circunstâncias em que as da CL ou as do CF não puderem ser adquiridas ou interpretadas, por exemplo: hiperparatireoidismo, obesidade, etc.
- No antebraço, somente o RD não-dominante deve estabelecer o diagnóstico de OPO.
- O TS da OMS não deve ser extrapolado para sítios periféricos, excetuando-se o RD, e quando adquirido por aparelhos DXA.
- Outros instrumentos periféricos, medindo mais de um sítio esquelético, somente poderão ser aplicados à prática clínica, quando pontos de corte específicos para cada equipamento forem validados. Tais técnicas podem otimizar o rastreamento, na população, de pacientes com menos chance de ter OPO e/ou aqueles que possam ter indicação para o tratamento, mas não se aplicam ao monitoramento.

Resumidamente, estudos transversais constataram que, a DO de antebraço tanto preenchia os requisitos para rastrear precocemente o processo de desmineralização óssea axial, em mulheres na pós-menopausa e de baixo risco para OPO e fratura, quanto substituía a DO de CL e CF, quando da impossibilidade de mensurar a DMO nesses sítios. Consecutivamente, estudos longitudinais comprovaram que, a DMO do RD permanecia como o melhor preditor de fraturas globais, em qualquer faixa etária, mesmo diante de outras condições osteopenizantes, e em especial quando associado a outros fatores de risco.

Entretanto, apesar de algumas sociedades clínico-densitométricas definirem o ponto de corte da DO periférica, para o encaminhamento de pacientes para a confirmação diagnóstica, pela DO axial, e a orientação de medidas preventivo-terapêuticas adequadas, como sendo um  $TS \leq -1,0$  DP, reacendeu-se a celeuma em torno da extrapolação dos critérios da OMS para outras técnicas, sítios, gêneros, raças, tendo sido acordado entre as principais entidades e os renomados pesquisadores que, esses instrumentos deveriam ser validados previamente pelo DXA de CL e CF, e o ajuste, quando necessário, fosse baseado na DMO, ou até no TS, desde que o cálculo fosse referendado pela população local.

A partir do embasamento científico acima, pressupõe-se que, técnicas de validação diagnóstica apropriadas lograriam identificar um ponto de corte mais sensível e acurado, baseado na DMO, adquirida pelo DXA do RD e do RUD – novo teste que, frente a um  $TS \leq -1,0$  DP – indicativo de baixa massa óssea, mensurado pelo DXA da CL e do CF – padrão-ouro, selecionaria as mulheres, entre 50 e 65 anos, saudáveis e na pós-menopausa, mais propensas à desmineralização óssea, e que deveriam ser encaminhadas para a confirmação, pela densitometria óssea axial.



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Validar a densitometria óssea do rádio distal e do ultradistal, para o rastreamento da desmineralização óssea na coluna lombar e no colo femoral, em mulheres saudáveis e na pós-menopausa.

### 2.2 Objetivos Específicos

- a) Arrolar as características clínico-epidemiológicas, antropométricas e densitométricas da população do estudo;
- b) Comparar a distribuição dos principais determinantes de baixa massa óssea, incluindo as medidas da densidade mineral óssea e do *T-Score* do rádio distal e do ultradistal, nos grupos de pacientes com e sem desmineralização óssea, tanto na coluna lombar quanto no colo femoral;
- c) Estimar a prevalência de baixa massa óssea na amostra, segundo o *T-Score* preconizado pela OMS, tanto no rádio distal quanto no ultradistal da amostra estudada – novo teste, comparando-as à prevalência real da desmineralização óssea na coluna lombar e no colo femoral – padrão-ouro;
- d) Avaliar a capacidade da densitometria óssea do rádio distal e do ultradistal, utilizando o *T-Score* da OMS para baixa massa óssea, para o diagnóstico da desmineralização óssea na coluna lombar e no colo femoral, mediante o cálculo dos seguintes indicadores: sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, acurácia, prevalência estimada e razão de verossimilhança;

- e) Estabelecer pontos de corte, baseados na densidade mineral óssea tanto do rádio distal quanto do ultradistal, que otimizem a sensibilidade, preservem a acurácia e não comprometam a especificidade, para o rastreamento da desmineralização óssea axial, utilizando a curva ROC;
- f) Validar a densitometria óssea do rádio distal e do ultradistal, empregando os novos limiares de densidade mineral óssea que foram calculados, em relação ao *T-Score* da densitometria óssea da coluna lombar e do colo femoral, para o rastreamento da desmineralização óssea axial;
- g) Confrontar a validação diagnóstica das densitometrias do rádio distal e do ultradistal, e o desempenho das mesmas, para o rastreamento da desmineralização óssea axial, utilizando o TS da OMS e a DMO dada pela curva ROC.



### 3 METODOLOGIA

No período de junho de 2005 a dezembro de 2006, mulheres saudáveis e na pós-menopausa, entre 50 e 65 anos, usuárias do HGEF foram encaminhadas ao pesquisador responsável. Dessas, 240 pacientes foram consideradas elegíveis para o estudo, e após assinarem o TCLE, realizaram densitometrias na coluna lombar e no colo femoral e, por último, em rádio distal e ultradistal, o que permitiu a divisão da amostra em dois grupos, de acordo com a presença ou não de baixa massa óssea, atribuída pelo *T-Score* da OMS.

Em seguida, procederam-se aos testes de validação para avaliar a habilidade da medida do *T-Score* da densitometria óssea do rádio distal e do ultradistal – novo teste, para diagnosticar a baixa massa óssea da coluna lombar e do colo femoral – padrão-ouro, e, em contínuo, aplicou-se a curva ROC para identificar novos pontos de corte, mais sensíveis e acurados, agora baseados na densidade mineral óssea do rádio distal e do ultradistal, para o rastreamento da desmineralização óssea axial.

### **3.1 Tipo de Estudo**

Delineou-se um estudo individuado e de base hospitalar, transversal, observacional, para validação de método diagnóstico, que inicialmente avaliou e, em seguida, ajustou a capacidade da densitometria óssea do rádio distal e do ultradistal – novo teste, em selecionar pacientes portadoras de desmineralização óssea nestes sítios para a realização de exame confirmatório na coluna lombar e no colo femoral – padrão-ouro.

### **3.2 Local, Duração e Aspectos Éticos do Estudo**

Todas as etapas deste estudo, excetuando-se a realização da densitometria óssea axial, deram-se no Hospital Geral do Exército de Fortaleza (HGEF), que tem como missão promover a saúde, prevenir a doença, diagnosticar e tratar da forma melhor e mais rápida, tanto o paciente militar como seus familiares.

O HGEF possuía, até o início do estudo, um contingente estimado de 14.000 usuários cadastrados do exército e da marinha, constituído de homens, mulheres, adultos e crianças, da patente mais superior a inferior. Contava ainda com um serviço de atendimento a pacientes externos e internos, unidades de pronto-atendimento, de terapia intensiva e de um centro cirúrgico de alta complexidade.

Tão logo este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará, em Fortaleza-CE, em março de 2005, deu-se prosseguimento à fase de coleta de dados, que foi iniciada em junho de 2005 e finalizada em dezembro de 2006, com duração aproximada de dezoito meses (Anexo L – CEP).

### 3.3 População do Estudo

Empreendeu-se uma campanha nos ambulatórios de Traumato-ortopedia, Ginecologia, Clínica Médica, Geriatria e Reumatologia, para que os médicos encaminhassem ao pesquisador responsável as pacientes que procurassem atendimento espontaneamente, desde que tivessem entre 50 e 65 anos, estivessem na menopausa há pelo menos um ano e, fossem inscritas no Fundo de Saúde do Exército (FUSEX).

As pacientes que preencheram os seguintes critérios, não foram consideradas elegíveis para o estudo:

- Baixo peso –  $IMC \leq 18,9 \text{ kg/m}^2$ , ou obesidade graus II e III –  $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ , pelo índice de Quetelet;
- Co-existência de patologias osteopenizantes (*vide* Anexo A – Quadro I);
- Uso de fármacos, anterior ou atualmente, que interferissem com o metabolismo ósseo, excetuando-se a complementação alimentar com vitamina D e cálcio (*vide* Anexo A – Quadro I);
- Quaisquer impedimentos em realizar densitometria óssea em qualquer um dos sítios de interesse, especialmente devido a fraturas anteriores;
- Quaisquer problemas de comunicação ou entendimento.

Inicialmente, 240 mulheres compuseram uma amostra de conveniência e não-probabilística, as quais foram encaminhadas para dar seguimento ao Fluxograma de Atividades que se encontra no Apêndice H, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice I – TCLE) e anuência em realizar densitometrias em sítios periféricos – rádio distal e ultradistal, e axiais – coluna lombar e colo femoral.

### 3.4 Parâmetros de Avaliação

#### *Fase I*

A primeira fase da pesquisa deu-se no setor de ambulatório do HGEF e serviu para ratificar os critérios de exclusão, mediante a auto-aplicação de questionário para avaliação de fatores de risco para OPO e fraturas – preenchido em domicílio (Anexo M – EVOS), e a realização de exames séricos e urinários dos principais componentes do metabolismo ósseo: cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, TSH e PTH, no laboratório do HGEF. Simultaneamente, prosseguia-se com a Fase II do estudo.

#### *Fase II*

A segunda fase referiu-se à realização da densitometria óssea em sítios axiais – coluna lombar (L1-L4), e do colo femoral (dominante), designados pela Organização Mundial da Saúde (1994) como padrão-ouro para quantificar a massa óssea do componente trabecular e cortical, respectivamente.

Para mensurar a DMO, expressa em  $\text{g/cm}^2$ , e o TS, calculado em DP, utilizou-se o mesmo densitômetro, modelo DPX-IQ (DXA da Lunar Radiation Corporation, Madison, Wisconsin, EUA), em modo médio, e todos os exames foram realizados em uma mesma clínica conveniada, pelo mesmo pessoal técnico, habilitados pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR) e independentes do estudo.

Para estratificar o grau de desmineralização óssea, tanto axial quanto periférica, acatou-se os critérios da OMS, ou seja, TS acima de -0,9 DP – DMO normal, entre -1,0 e -2,4 DP – baixa massa óssea (OPE), e abaixo de -2,5 DP – OPO densitométrica; porém, para subdividir a amostra em grupos com e sem desmineralização óssea, assumiu-se um  $\text{TS} \leq -1,0 \text{ DP}$  e  $\text{TS} \geq -0,9 \text{ DP}$ , respectivamente.

Os dados de referência do fabricante foram considerados para a população brasileira e o CV% *in vivo* do método foi estimado em 1,0% para a CL e 1,7% para o

CF. A calibração do aparelho foi realizada diariamente, através do seu próprio *phantom*, além de serem respeitadas as normas do programa de qualidade da SBDens. As pacientes arroladas para o estudo tinham até 90 dias para que, de posse dos dados da Fase I e da DO axial, procurassem o pesquisador responsável para a execução da Fase III.

### *Fase III*

A terceira, e última fase, disse respeito absolutamente à consecução da densitometria óssea do rádio distal (ponto em que o rádio dista da ulna cerca de 8mm) e do ultradistal (em torno de 24cm de distância entre a cabeça do rádio e o olécrano) não-dominantes – teste a ser validado.

A aquisição das medidas da DMO ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) e do TS (DP) deu-se pelo mesmo densitômetro de antebraço, modelo DTX-200 (DXA da Osteometer MediTech, Rodovre, Denmark), no setor de Imagem do HGEF, por único analista – o pesquisador responsável, cego até este momento do estudo, e que também era habilitado em densitometria clínica pelo CBR.

Da mesma forma, os dados de referência do fabricante foram aceitos para a população brasileira e, sabidamente, o erro de precisão (reprodutibilidade) era abaixo de 1% e o erro de acurácia (validade) menor que 3%, quando calculados para antebraço de cadáver, e o CV% em curto prazo *in vitro* era de 1,3% para o RD e 1,9% para o RUD. Este aparelho também foi calibrado diariamente com *phantom* próprio (Apêndice J – Figura 3.1).

### 3.5 Análise Estatística

O programa Epi-info – versão 3.2.2, para Windows foi escolhido para a tabulação do banco de dados e a formatação das tabelas de contingência, enquanto os programas *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) – versão 13 e Excel 2000, ambos para Windows XP, foram preferidos para a aplicação dos testes estatísticos, a confecção da curva ROC e dos gráficos, e a montagem das tabelas de distribuição de freqüência.

A análise descritiva dos fatores de risco para desmineralização óssea, presentes na população estudada: idade biológica; idade da instalação e tempo de menopausa; peso, altura e IMC; assim como as medidas da DMO e do TS dos sítios periféricos e axiais – variáveis numéricas e contínuas, foi dada pelo cálculo das medidas de tendência central – média, e de dispersão – desvio padrão.

Para efeito de compreensão, cabe lembrar que, o termo “novo teste” refere-se a densitometria óssea do RD e do RUD – teste a ser validado, e que “padrão-ouro” diz respeito a densitometria óssea da CL e do CF, que dividiu a amostra em dois subgrupos, segundo a presença ( $TS \leq -1,0 DP$ ) ou ausência ( $TS \geq -0,9 DP$ ) da desmineralização óssea axial. A definição, a classificação e os valores das variáveis do estudo podem ser encontrados no Apêndice K – Tabela 3.1.

Para averiguar a diferença estatisticamente significativa quanto à presença dos fatores de risco nos grupos com e sem desmineralização óssea na CL e no CF, comparou-se essas médias, pelo teste T-Student, para aqueles determinantes cuja distribuição era normal pelos testes Kolmogorov-Smirnov e Levene, e, caso o contrário, pelo de Mann-Whitney.

Para averiguar a existência de discrepância significativa nas proporções de pacientes com OPE, OPO e desmineralização óssea, entre o RD e o RUD, entre a CL e o CF, e entre os sítios periféricos e axiais, empregou-se para comparação o teste de McNemar.

Para validar a habilidade do TS, adquirido pelo RD e pelo RUD – novo teste, em diagnosticar a presença de baixa massa óssea ( $TS \leq -1,0 DP$ ), tanto na CL quanto no CF – padrão-ouro, utilizaram-se os seguintes indicadores, extraídos da tabela de contingência, exposta no Anexo N - Tabela 3.2:

- Prevalência real (PREV) – proporção de pacientes com baixa massa óssea na CL ou no CF, em relação ao total da amostra.
- Sensibilidade (SEN) – capacidade da DO do RD ou do RUD em diagnosticar os pacientes que possuem baixa massa óssea na CL ou no CF.
- Especificidade (ESP) – capacidade da DO do RD ou do RUD em detectar os pacientes que não possuem baixa massa óssea na CL ou no CF.
- Valor preditivo positivo (VPP) – probabilidade de possuir baixa massa óssea na CL ou no CF, caso a DO do RD ou do RUD seja positiva.
- Valor preditivo negativo (VPN) – probabilidade de não possuir baixa massa óssea na CL ou no CF, caso a DO do RD ou do RUD seja negativa.
- Acurácia (ACU) – capacidade da DO do RD ou do RUD em classificar corretamente os pacientes com e sem baixa massa óssea na CL ou no CF.
- Prevalência estimada (EST) – proporção de pacientes diagnosticados pela DO do RD ou do RUD como portadores de baixa massa óssea, em relação ao total da amostra.
- Razão de Verossimilhança (RV) – probabilidade da DO do RD ou do RUD ser positiva ou negativa em pacientes com, em relação às sem baixa massa óssea na CL ou no CF.

Para otimizar a capacidade da DO de antebraço em rastrear a desmineralização óssea axial, determinou-se graficamente, através da *Receiver Operating Characteristic Curve* (curva ROC) e do cálculo da área sob esta curva (AUC), novos pontos de corte, desta feita baseando-se nas DMO do RD e do RUD, em relação ao  $TS \leq -1,0 DP$  da DO da CL e do CF (Apêndice L – Figura 3.2). A *performance* desejada para um método de rastreamento prevê uma sensibilidade, especificidade e acurácia em torno de 90%, 50% e 70%, respectivamente.

A comparação entre os indicadores de validação diagnóstica das densitometrias do RD e do RUD, para o rastreamento da desmineralização óssea tanto na CL quanto

no CF, assim como a comparação do desempenho das mesmas, utilizando o TS da OMS e a DMO, instituída pela curva ROC, foi dado pelo teste de McNemar.

Para garantir o nível de significância dos testes estatísticos indicados e a precisão da estimativa, estipulou-se um  $p\alpha \leq 0,05$  e um intervalo de confiança de 95% (IC 95%), respectivamente.



## 4 RESULTADOS

Por conta do delineamento da pesquisa, das 240 usuárias do HGEF que foram encaminhadas ao pesquisador responsável, somente 189 pacientes foram consideradas elegíveis ou se disponibilizaram a participar do estudo ou cumpriram o Fluxograma de Atividades (*vide* Apêndice H), no período entre julho de 2005 a dezembro de 2006. Nas seções seguintes demonstram-se os principais achados das análises descritiva e comparativa dos dados obtidos com o estudo.

As tabelas de distribuição de frequência expõem as características epidemiológicas, clínicas e antropométricas da amostra estudada, incluindo as medidas da densidade mineral óssea e do *T-Score* adquiridas pelas densitometrias dos sítios do antebraço e axiais; o perfil de distribuição dessas variáveis nos grupos com e sem desmineralização óssea, tanto na coluna lombar quanto no colo femoral; além da prevalência real de baixa massa óssea do padrão-ouro e das estimadas pelo novo teste, tanto com a medida do *T-Score* quanto com a da densidade mineral óssea.

Enquanto nas tabelas de contingência e dos indicadores de validação diagnóstica, encontram-se a quantidade e a proporção, respectivamente, das pacientes que foram diagnosticadas como tendo baixa massa óssea no rádio distal e no ultradistal, em relação àquelas com desmineralização óssea, tanto na coluna lombar quanto no colo femoral, inicialmente com o *T-Score* da OMS e, em seguida, com os limiares de densidade mineral óssea, determinados pela curva ROC, como os pontos de corte mais sensíveis e acurados, para o rastreamento da desmineralização óssea axial.

#### **4.1 Análise Descritiva das Características Epidemiológicas, Clínicas e Antropométricas e das Medidas das Densitometrias de Antebraço e Axial**

Os dados descritos a seguir encontram-se expostos na Tabela 4.1.

Devido à especificação prévia das idades mínima e máxima para a entrada no estudo ter sido de 50 e 65 anos, respectivamente, constituiu-se uma amostra de mulheres adultas jovens ( $58 \pm 4,7$  anos), cuja idade da MP – clínica ou cirúrgica – variou de 34 a 56 anos ( $48 \pm 4,4$  anos), e o tempo decorrido desde a instalação da MP até o início do estudo ficou entre um ano, tempo mínimo preconizado, e 31 anos ( $10 \pm 6$  anos). Por conta da restrição à participação no estudo de mulheres com baixo peso ou obesidade graus II e III, obteve-se que, a média e o desvio padrão do peso, da altura e do IMC foram de  $62,7 \pm 9,7\text{kg}$  (42-89kg),  $1,55 \pm 0,05\text{m}$  (1,43-1,71m) e  $26,1 \pm 3,8\text{kg/m}^2$  (19,05-34,9kg/m<sup>2</sup>), respectivamente.

Quanto aos valores da DO periférica, a média e o desvio padrão calculados para a DMO do RD foi de  $0,430 \pm 0,07\text{g/cm}^2$  (0,240-0,610g/cm<sup>2</sup>) e para o RUD,  $0,330 \pm 0,07\text{g/cm}^2$  (0,210-0,520g/cm<sup>2</sup>), apresentando menor variabilidade do que seus respectivos TS, a do RD ficou entre -4,3 e 2,0 DP ( $-1,1 \pm 1,2$  DP) e a do RUD entre -3,5 e 3,2 ( $-1,0 \pm 1,4$  DP) e que, pelos critérios da OMS, configuravam a presença de OPE na população estudada. O mesmo foi percebido com respeito à DO dos sítios axiais, ou seja, a média e o desvio padrão da DMO da CL foi de  $0,970 \pm 0,170\text{g/cm}^2$  (0,590-1,610g/cm<sup>2</sup>) e  $0,870 \pm 0,140\text{g/cm}^2$  (0,430-1,390g/cm<sup>2</sup>), respectivamente, demonstrando uma variação menor que a do TS da CL, entre -5,1 e 3,4 DP ( $-1,8 \pm 1,4$  DP), e a do TS do CF, que ficou entre -4,6 e 1,7 DP ( $-1,0 \pm 1,1$  DP), também compatível com OPE.

Tabela 4.1 – Características epidemiológicas, clínicas e antropométricas e medidas densitométricas de antebraço e axiais (média, desvio padrão e amplitude do intervalo) das 189 mulheres estudadas.

<b>Características</b>	<b>Média e Desvio padrão</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Idade Biológica (anos)	58 ± 4,7	50	65
Idade da Menopausa (anos)	48 ± 4,4	34	56
Tempo de Menopausa (anos)	10 ± 6	1	31
Peso (quilogramas)	62,7 ± 9,7	42	89
Altura (metros)	1,55 ± 0,05	1,43	1,71
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,1 ± 3,8	19,05	34,9
DMO Rádio Distal (g/cm <sup>2</sup> )	0,430 ± 0,07	0,24	0,61
DMO Rádio Ultradistal (g/cm <sup>2</sup> )	0,330 ± 0,07	0,21	0,52
DMO Coluna Lombar (g/cm <sup>2</sup> )	0,970 ± 0,17	0,59	1,61
DMO Colo Femoral (g/cm <sup>2</sup> )	0,870 ± 0,14	0,43	1,39
TS Rádio Distal (DP)	-1,1 ± 1,2	-4,3	2,0
TS Rádio Ultradistal (DP)	-1,0 ± 1,4	-3,5	3,2
TS Coluna Lombar (DP)	-1,8 ± 1,4	-5,1	3,4
TS Colo Femoral (DP)	-1,0 ± 1,1	-4,6	1,7

Nota: Índice de massa corpórea – IMC; Densidade mineral óssea – DMO; *T-Score* – TS.

## **4.2 Análise Comparativa da Distribuição das Variáveis Epidemiológicas, Clínicas e Antropométricas e das Medidas da Densitometria Óssea de Antebraço nos Grupos com e sem Desmineralização Axial**

A Tabela 4.2 traz a comparação das médias das variáveis dispostas nos grupos com ( $TS \leq -1,0 DP$ ) e sem ( $TS \geq -0,9 DP$ ) desmineralização óssea, tanto na coluna lombar quanto no colo femoral.

Relativamente às variáveis epidemiológicas, clínicas e antropométricas, observou-se que: as mulheres dos grupos com e sem desmineralização óssea na CL, não apresentaram diferença estatística entre as médias da idade biológica ( $p = 0,163$ ) e da altura ( $p = 0,399$ ); enquanto no CF, as médias da idade do início da MP ( $p = 0,483$ ) e da altura ( $p = 0,300$ ) não diferiram estatisticamente nos dois grupos. O comportamento do restante das variáveis foi idêntico em ambos os sítios axiais, ou seja, as mulheres do grupo com desmineralização óssea possuíam maior tempo de hipoestrogenismo e o peso, por conseguinte, também o IMC, foi menor.

Referente às medidas da densidade mineral óssea e do *T-Score*, evidenciou-se que, as médias das medidas da DMO e do TS, obtidas com a DO do RD e do RUD, foram estatisticamente menores ( $p < 0,001$ , para todos) e compatíveis com OPE, pela classificação da OMS, no grupo de pacientes portadoras de desmineralização óssea, tanto na CL quanto no CF, sendo que o TS mostrou intensa variabilidade.

Tabela 4.2 – Comparação das médias das variáveis epidemiológicas, clínicas e antropométricas e das medidas da densitometria óssea de antebraço, presentes nos grupos com e sem desmineralização óssea, em sítios axiais.

Variáveis	Sítios	Coluna Lombar			Colo Femoral		
		S/ desmin (N = 42)	C/ desmin (N = 147)	p	S/ desmin (N = 78)	C/ desmin (N = 111)	p
Idade Biol		57 ± 5	58 ± 5	0,163	57 ± 4	59 ± 5	0,020
Idade MP		50 ± 2	47 ± 5	0,003	48 ± 4	48 ± 5	0,483
Tempo MP		7 ± 5	11 ± 6	0,001	9 ± 5	11 ± 6	0,016
Peso		67 ± 10	61 ± 9	0,001	66 ± 9	60 ± 9	<0,001
Altura		1,55 ± 0,05	1,55 ± 0,06	0,399	1,55 ± 0,05	1,55 ± 0,06	0,300
IMC		27,8 ± 3,7	25,6 ± 3,7	0,001	27,5 ± 3,7	25,2 ± 3,6	<0,001
DMORD		0,496 ± 0,06	0,410 ± 0,06	<0,001	0,463 ± 0,07	0,405 ± 0,06	<0,001
DMORUD		0,394 ± 0,06	0,308 ± 0,06	<0,001	0,365 ± 0,06	0,300 ± 0,06	<0,001
TSRD		0,1 ± 1,0	-1,4 ± 1,1	<0,001	-0,5 ± 1,0	-1,5 ± 1,1	<0,001
TSRUD		0,5 ± 1,3	-1,4 ± 1,2	<0,001	-0,2 ± 1,4	-1,5 ± 1,3	<0,001

Nota: Nível de significância do Teste T-student e do Mann-Whitney –  $p \leq 0,05$ .

### 4.3 Prevalência da Desmineralização Óssea em Antebraço e Axial, na População Estudada

A Tabela 4.3 revela a proporção calculada de pacientes, em relação ao total de mulheres estudadas, classificadas como: com massa óssea normal ( $TS \geq -0,9$  DP); osteopênicas ou baixa massa óssea ( $TS \leq -1,0$  a  $-2,5$  DP); osteoporóticas ( $TS \leq -2,5$  DP); e com desmineralização óssea ( $TS \leq -1,0$  DP) no rádio distal e no ultradistal – prevalência estimada e na coluna lombar e no colo femoral – prevalência real.

Nos sítios do antebraço, obteve-se que, o processo de desmineralização óssea afetou igualmente o RD e o RUD ( $p = 0,868$ ), comprometendo um pouco mais da metade da amostra, 53,9% e 52,9%, respectivamente. Contudo, estatisticamente, houve diferença na proporção de pacientes entre os níveis de baixa massa óssea do RD ( $p = 0,000$ ) e do RUD ( $p = 0,003$ ), e entre si ( $p = 0,036$ ), observando-se mais pacientes portadores de OPE, sobretudo no RD (41,3%), do que de OPO, 19%, que foi mais freqüente no RUD.

Já nos sítios axiais, observou-se que, a desmineralização óssea prevaleceu na CL (77,8%), em comparação ao CF (58,7%), e essa diferença alcançou a significância estatística ( $p < 0,001$ ). De fato, as freqüências dos níveis de baixa massa óssea divergiram significativamente, tanto na CL ( $p = 0,026$ ) quanto no CF ( $p < 0,001$ ), como entre si ( $p < 0,001$ ), sendo que houve mais pacientes com OPE no CF (52,4%), e com OPO na CL, 33,3%.

Quanto à comparação da prevalência de desmineralização óssea entre os sítios periféricos e axiais, ilustrada no Gráfico 4.1, proporcionalmente houve divergência entre a taxa do RD, assim como a do RUD, e a da CL ( $p = 0,045$  e  $p = 0,036$ , respectivamente), mas não em relação a do CF.

Tabela 4.3 – Prevalência de osteopenia, osteoporose e desmineralização óssea em sítios do antebraço – rádio distal e ultradistal, e axiais – coluna lombar e colo femoral, nas 189 mulheres estudadas.

Classificação da OMS	Sítios Densitométricos							
	RD		RUD		CL		CF	
	N	%	N	%	N	%	N	%
TS $\leq$ -1,0 DP a -2,5 DP	78	41,2	64	33,9	84	44,4	99	52,4
TS $\leq$ -2,5 DP	24	12,7	36	19,0	63	33,3	12	6,3
TS $\leq$ -1,0 DP*	102	53,9	100	52,9	147	77,7	111	58,7

Nota: \*Teste de McNemar: RD x CL,  $p = 0,045$ , RUD x CL,  $p = 0,036$ .

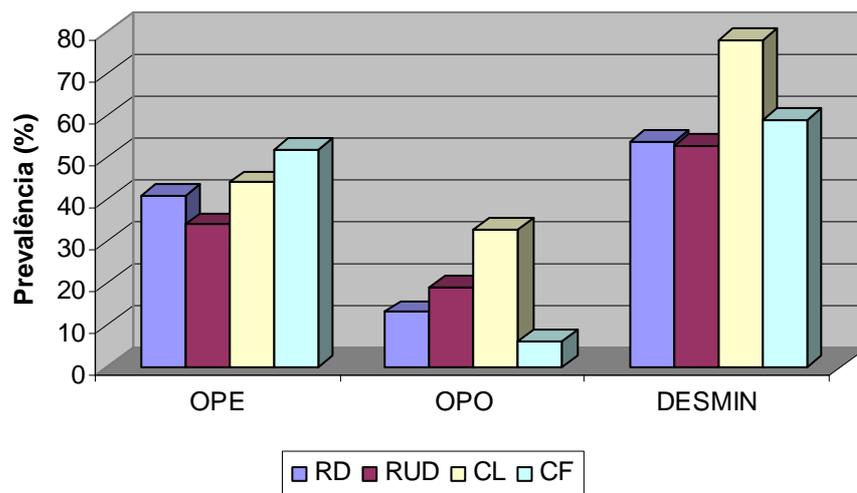


Gráfico 4.1 - Prevalência dos níveis de baixa massa óssea e desmineralização óssea em sítios do antebraço e axiais, na população estudada.

#### **4.4 Validação Diagnóstica do T-Score das Densitometrias do Rádio Distal e do Ultradistal (novo teste), em Relação a Desmineralização Óssea, Diagnosticada pela Densitometria Óssea da Coluna Lombar (padrão-ouro)**

As Tabelas 4.4 e 4.5 apresentam os indicadores escolhidos para avaliar a capacidade do T-Score da OMS  $\leq -1,0$  DP, que reflete a baixa massa óssea e foi adquirido pela densitometria óssea do rádio distal, em classificar corretamente as mulheres do estudo como portadoras ( $TS \leq -1,0$  DP) ou não ( $TS \geq -0,9$  DP) de desmineralização óssea na coluna lombar.

Verificou-se que, a DO do RD mostrou-se mais capaz de identificar as pessoas com DMO normal (ESP 81%), do que diagnosticar aquelas com baixa massa óssea (SEN 63,9%) na CL e, por conta disso, o número de pessoas, cujo exame dera negativo, mas já apresentavam desmineralização óssea na CL (FN 60,9%), foi elevado. A capacidade do TS do RD, em reconhecer os grupos de pacientes que, verdadeiramente tinham ou não baixa massa óssea na CL, foi de 67,7% (ACU). Devido à prevalência elevada de desmineralização óssea na CL (77,8%), a probabilidade do indivíduo com  $TS \leq -1,0$  DP no RD, também possuir baixa massa óssea na CL, foi alta (VPP 92,2%), em detrimento do VPN, 39,1%. A RVP do TS do RD indicou uma probabilidade três a quatro vezes maior de um exame alterado no RD, ocorrer em mulheres com desmineralização óssea na CL, do que naquelas com DMO normal. A RVN do TS do RD encontrou uma probabilidade em torno de duas vezes da DO no RD normal evidenciar a inexistência de desmineralização óssea axial, do que o contrário.

Da mesma forma, as Tabelas 4.6 e 4.7 revelam que, a *performance* do TS da OMS para baixa massa óssea, mensurado pela DO do RUD, em selecionar mulheres com e sem desmineralização óssea na CL, foi semelhante àquela descrita acima para a DO do RD. Portanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre a SEN, a ESP e a ACU de ambos os sítios periféricos.

Tabela 4.4 – Validação diagnóstica da densitometria óssea do rádio distal, utilizando o  $T$ -Score  $\leq -1,0$  DP, frente à desmineralização óssea na coluna lombar das 189 mulheres estudadas.

<b>Rádio Distal</b>	<b>Coluna Lombar</b>		
	Com Desmineralização	Sem Desmineralização	Total
Com Desmineralização	94	8	102
Sem Desmineralização	53	34	87
Total	147	42	189

Tabela 4.5 – Indicadores de validação diagnóstica do TS  $\leq -1,0$  DP da densitometria óssea do rádio distal, para o rastreamento da desmineralização óssea na coluna lombar da população estudada.

<b>Indicadores de Validação Diagnóstica</b>	<b>(%)</b>	<b>Intervalo de Confiança 95%</b>
Sensibilidade (SEN)	63,9	56,2 – 71,7
Especificidade (ESP)	81	69,1 – 92,8
Valor Preditivo Positivo (VPP)	92,2	86,9 – 97,4
Valor Preditivo Negativo (VPN)	39,1	28,8 – 49,3
Acurácia (ACU)	67,7	61,1 – 74,4
Falso Positivo (FP)	7,8	2,6 – 13,1
Falso Negativo (FN)	60,9	50,7 – 71,2
Prevalência do Padrão-ouro (REAL)	77,8	-
Prevalência do Novo Teste (EST)	54	-
Razão de Verossimilhança Positiva (RVP)	3,4	-
Razão de Verossimilhança Negativa (RVN)	0,4	-

Tabela 4.6 – Validação diagnóstica da densitometria óssea do rádio ultradistal, utilizando o  $T\text{-Score} \leq -1,0$  DP, frente à desmineralização óssea na coluna lombar das 189 mulheres estudadas.

<b>Rádio Ultradistal</b>	<b>Coluna Lombar</b>		
	Com Desmineralização	Sem Desmineralização	Total
Com Desmineralização	93	7	100
Sem Desmineralização	54	35	89
Total	147	42	189

Tabela 4.7 – Indicadores de validação diagnóstica do  $TS \leq -1,0$  DP da densitometria óssea do rádio ultradistal, para o rastreamento da desmineralização óssea na coluna lombar da população estudada.

<b>Indicadores de Validação Diagnóstica</b>	<b>(%)</b>	<b>Intervalo de Confiança 95%</b>
Sensibilidade (SEN)	63,3	55,5 – 71,1
Especificidade (ESP)	83,3	72,1 – 94,6
Valor Preditivo Positivo (VPP)	93	88,0 – 98,0
Valor Preditivo Negativo (VPN)	39,3	29,2 – 49,5
Acurácia (ACU)	67,7	61,1 – 74,4
Falso Positivo (FP)	7	2,0 – 12,0
Falso Negativo (FN)	60,7	50,5 – 70,8
Prevalência do Padrão-ouro (REAL)	77,8	-
Prevalência do Novo Teste (EST)	53	-
Razão de Verossimilhança Positiva (RVP)	3,8	-
Razão de Verossimilhança Negativa (RVN)	0,4	-

#### **4.5 Validação Diagnóstica da Densidade Mineral Óssea das densitometrias do Rádio Distal e do Ultradistal, em Relação a Desmineralização Óssea, Diagnosticada pela Densitometria Óssea da Coluna Lombar**

O Gráfico 4.2 representa os dois novos pontos de corte, baseados na densidade mineral óssea do rádio distal e do ultradistal, propostos pela curva ROC. Na seqüência, as Tabelas 4.8 a 4.11 explicitam os indicadores para validação do desempenho dos novos pontos de corte das densitometrias do rádio distal e ultradistal, em separar pacientes com ( $TS \leq -1,0 DP$ ) e sem ( $TS \geq -0,9 DP$ ) baixa massa óssea na coluna lombar. Por fim, na Tabela 4.12 encontra-se a comparação da habilidade das densitometrias dos sítios do antebraço, para o rastreamento da desmineralização óssea na coluna lombar, empregando o TS da OMS e as DMO estabelecidas pela curva ROC.

O ponto de corte, medido pela DO do RD, que refletiu a melhor *performance* para a suspeição da presença ou não de desmineralização óssea na CL, foi a  $DMO \leq 0,488g/cm^2$ . De fato, a utilização desse novo ponto de corte, proporcionou um aumento da SEN para 90,5% e da ACU para 84,1%, obviamente, às expensas da diminuição da ESP (61,9%). Denotou-se também uma elevação na proporção de pessoas com DMO normal na CL, mas que tinham o novo teste alterado para 10,7% (FP), compensada pela queda do número de pacientes que não haviam sido diagnosticados pelo TS do RD anteriormente, para 35% (FN). Percebeu-se uma ligeira queda no VPP (89,3%), totalmente justificada pelo ganho na probabilidade individual de que, quando a DMO do RD estiver acima de 0,488, o TS da CL não demonstrar baixa massa óssea (VPN de 65%). A RVP encontrada significou que é cerca de duas vezes mais provável que a DO do RD alterada ocorra em pacientes que tenham baixa massa óssea na CL, em relação às normais. Ao contrário, se a DO do RD estiver normal, existe uma chance de até sete vezes de não haver desmineralização óssea na CL.

Já o ponto de corte que revelou o melhor desempenho da DO do RUD para a sugestão da existência ou não de baixa massa óssea na CL foi a  $DMO \leq 0,388g/cm^2$ . As mesmas alterações nos valores dos indicadores, relatadas acima,

foram encontradas na validação diagnóstica da DO do RUD. Portanto, não houve discrepância significativa entre a habilidade dos dois sítios periféricos, para o rastreamento da desmineralização óssea na CL.

Conforme ilustrado no Gráfico 4.3, quando se comparou a *performance* das densitometrias dos sítios do antebraço, utilizando primeiro o ponto de corte da OMS, seguido daqueles propostos pela curva ROC, obteve-se que o aumento da SEN e da ACU, e a diminuição da ESP foram estatisticamente significantes, tanto para o RD quanto para o RUD ( $p < 0,001$ ). E, quanto as prevalências estimadas de desmineralização óssea, baseada na  $DMO \leq 0,488\text{g/cm}^2$  do RD (79%) e na  $DMO \leq 0,388\text{g/cm}^2$  do RUD (81%), em relação àquelas com o  $TS \leq -1,0$  DP (54% e 53%, respectivamente), além de se aproximarem da prevalência real na CL (77,8%), também diferiram significativamente, em ambos os sítios do antebraço ( $p < 0,001$ ).

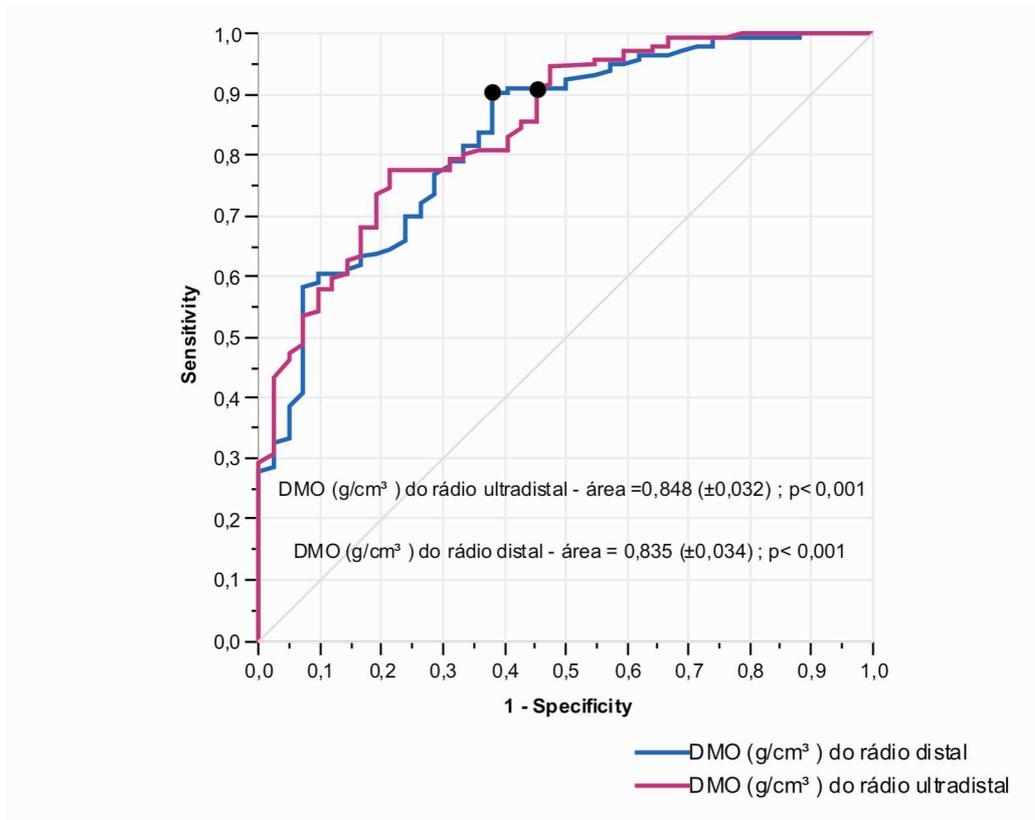


Gráfico 4.2 – Curva ROC demonstrando a sensibilidade e a acurácia dos novos pontos de corte, baseados na densidade mineral óssea do rádio distal e do ultradistal, para o rastreamento da desmineralização óssea na coluna lombar.

Tabela 4.8 – Validação diagnóstica da densitometria óssea do rádio distal, utilizando a densidade mineral óssea  $\leq 0,488\text{g/cm}^2$ , frente à desmineralização óssea na coluna lombar das 189 mulheres estudadas.

<b>Rádio Distal</b>	<b>Coluna Lombar</b>		
	Com Desmineralização	Sem Desmineralização	Total
Com Desmineralização	133	16	149
Sem Desmineralização	14	26	40
Total	147	42	189

Tabela 4.9 – Indicadores de validação diagnóstica da DMO  $\leq 0,488\text{g/cm}^2$  da densitometria óssea do rádio distal, para o rastreamento da desmineralização óssea na coluna lombar da população estudada.

<b>Indicadores de Validação Diagnóstica</b>	<b>(%)</b>	<b>Intervalo de Confiança 95%</b>
Sensibilidade (SEN)	90,5	85,7 – 95,2
Especificidade (ESP)	61,9	47,2 – 76,6
Valor Preditivo Positivo (VPP)	89,3	84,3 – 94,2
Valor Preditivo Negativo (VPN)	65	50,2 – 79,8
Acurácia (ACU)	84,1	78,9 – 89,3
Falso Positivo (FP)	10,7	5,8 – 15,7
Falso Negativo (FN)	35	20,2 – 49,8
Prevalência do Padrão-ouro (REAL)	77,8	-
Prevalência do Novo Teste (EST)	79	-
Razão de Verossimilhança Positiva (RVP)	2,4	-
Razão de Verossimilhança Negativa (RVN)	0,1	-

Tabela 4.10 – Validação diagnóstica da densitometria óssea do rádio ultradistal, utilizando a densidade mineral óssea  $\leq 0,388\text{g/cm}^2$ , frente à desmineralização óssea na coluna lombar das 189 mulheres estudadas.

<b>Rádio Ultradistal</b>	<b>Coluna Lombar</b>		
	Com Desmineralização	Sem Desmineralização	Total
Com Desmineralização	134	19	153
Sem Desmineralização	13	23	36
Total	147	42	189

Tabela 4.11 – Indicadores de validação diagnóstica da  $\text{DMO} \leq 0,388\text{g/cm}^2$  da densitometria óssea do rádio ultradistal, para o rastreamento da desmineralização óssea na coluna lombar da população estudada.

<b>Indicadores de Validação Diagnóstica</b>	<b>(%)</b>	<b>Intervalo de Confiança 95%</b>
Sensibilidade (SEN)	91,2	86,6 – 95,7
Especificidade (ESP)	54,8	39,7 – 69,8
Valor Preditivo Positivo (VPP)	87,6	82,4 – 92,8
Valor Preditivo Negativo (VPN)	63,9	48,2 – 79,6
Acurácia (ACU)	83,1	77,7 – 88,4
Falso Positivo (FP)	12,4	7,2 – 17,6
Falso Negativo (FN)	36,1	20,4 – 51,8
Prevalência do Padrão-ouro (REAL)	77,8	-
Prevalência do Novo Teste (EST)	81	-
Razão de Verossimilhança Positiva (RVP)	2,0	-
Razão de Verossimilhança Negativa (RVN)	0,2	-

Tabela 4.12 – Comparação do desempenho da densitometria óssea de antebraço, utilizando o *T-Score* da OMS e a densidade mineral óssea proposta pela curva ROC, para o rastreamento da desmineralização óssea na coluna lombar das 189 mulheres estudadas.

DO de Antebraço	Indicadores de Validação Diagnóstica (%)					
	SEN	ESP	VPP	VPN	ACU	PREV
RD (TS ≤ -1,0 DP)	63,9	81	92,2	39,1	67,7	54
RD (DMO ≤ 0,488 g/cm <sup>2</sup> )	90,5	61,9	89,3	65	84,1	79
RUD (TS ≤ -1,0 DP)	63,3	83,3	93	39,3	67,7	53
RUD (DMO ≤ 0,388 g/cm <sup>2</sup> )	91,2	54,8	87,6	63,9	83,1	81

Nota: Teste de McNemar: SEN, ESP, ACU e PREV do TSRD x DMORD e do TSRUD x DMORUD,  $p < 0,001$ .

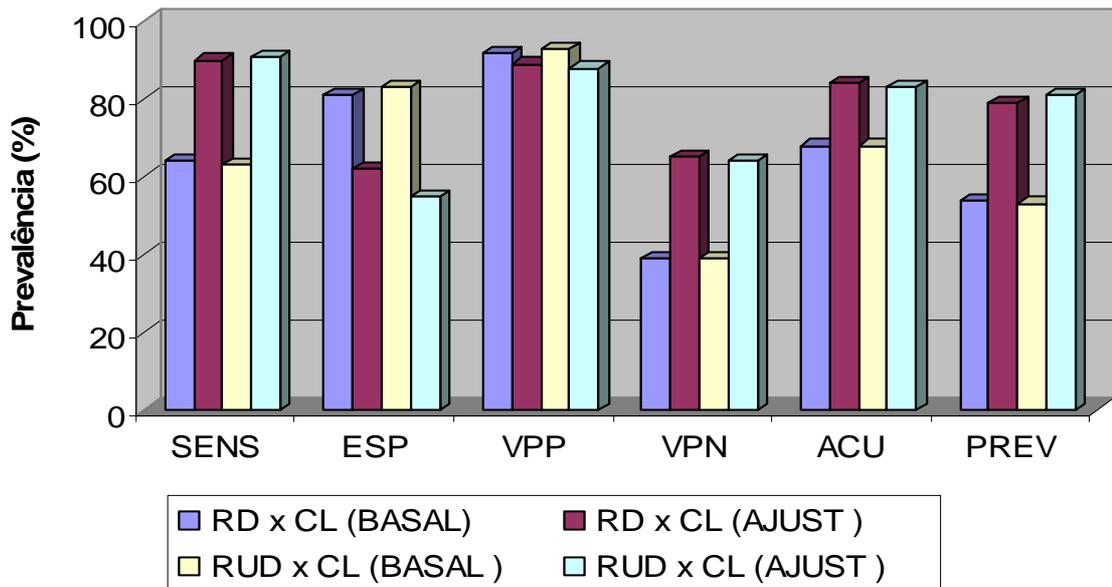


Gráfico 4.3 – Desempenho das densitometrias do rádio distal e do ultradistal, utilizando o TS da OMS e as DMO propostas pela curva ROC, para o rastreamento da desmineralização óssea na coluna lombar.

#### **4.6 Validação Diagnóstica do T-Score das Densitometrias do Rádio Distal e do Ultradistal, em Relação a Desmineralização Óssea, Diagnosticada pela Densitometria Óssea do Colo Femoral**

As Tabelas 4.13 e 4.14 exprimem os indicadores para averiguar a capacidade do T-Score da OMS  $\leq -1,0$  DP, que traduz a baixa massa óssea e foi mensurado pela densitometria óssea do rádio distal, em categorizar corretamente as mulheres do estudo como possuidoras (TS  $\leq -1,0$  DP) ou não (TS  $\geq -0,9$  DP) de desmineralização óssea no colo femoral.

Evidenciou-se que, a DO do RD apresentou capacidade semelhante em descartar as pessoas com DMO normal na amostra (ESP 64,1%) e diagnosticar aquelas com baixa massa óssea (SEN 66,7%) no CF, sendo que a proporção de FN ficou em torno de 42,5%. A acurácia da DO do RD, utilizando o TS da OMS, também não se mostrou adequada para um teste de rastreamento (65,6%). Como a prevalência real de desmineralização óssea no CF não foi tão elevada (58,7%) – compatível com a estimada para o RD (54%) e o RUD (52,9%), a probabilidade do indivíduo com diminuição da massa óssea no RD, concomitantemente, possuir alteração no CF, ficou em 72,5%, compensada por um VPN de 57,5%. O cálculo da RVP do novo teste revelou que, a chance de um resultado anormal no novo teste ocorrer na presença de desmineralização óssea no padrão-ouro, do que na sua ausência é quase o dobro. Enquanto, a RVN do TS do RD encontrou uma probabilidade de cerca de duas vezes da DO do antebraço, quando negativa, predizer que a DMO na CL também pode estar normal.

Já as Tabelas 4.15 e 4.16 revelam que, o desempenho do TS da OMS, obtido pela DO do RUD, em suspeitar da presença ou não de desmineralização óssea do CF, mediante o cálculo dos indicadores de validação diagnóstica, foi análogo ao relatado acima para o RD.

Tabela 4.13 – Validação diagnóstica da densitometria óssea do rádio distal, utilizando o  $T$ -Score  $\leq -1,0$  DP, frente à desmineralização óssea no colo femoral das 189 mulheres estudadas.

<b>Rádio Distal</b>	<b>Colo Femoral</b>		
	Com Desmineralização	Sem Desmineralização	Total
Com Desmineralização	74	28	102
Sem Desmineralização	37	50	87
Total	111	78	189

Tabela 4.14 – Indicadores de validação diagnóstica do  $TS \leq -1,0$  DP da densitometria óssea do rádio distal, para o rastreamento da desmineralização óssea no colo femoral da população estudada.

<b>Indicadores de Validação Diagnóstica</b>	<b>%</b>	<b>Intervalo de Confiança 95%</b>
Sensibilidade (SEN)	66,7	57,9 – 75,4
Especificidade (ESP)	64,1	53,5 – 74,7
Valor Preditivo Positivo (VPP)	72,5	63,9 – 81,2
Valor Preditivo Negativo (VPN)	57,5	47,1 – 67,9
Acurácia (ACU)	65,6	58,8 – 72,4
Falso Positivo (FP)	27,5	18,8 – 36,1
Falso Negativo (FN)	42,5	32,1 – 52,9
Prevalência do Padrão-ouro (REAL)	58,7	-
Prevalência do Novo Teste (EST)	54	-
Razão de Verossimilhança Positiva (RVP)	1,9	-
Razão de Verossimilhança Negativa (RVN)	0,5	-

Tabela 4.15 – Validação diagnóstica da densitometria óssea do rádio ultradistal, utilizando o  $T\text{-Score} \leq -1,0$  DP, frente à desmineralização óssea no colo femoral das 189 mulheres estudadas.

<b>Rádio Ultradistal</b>	<b>Colo Femoral</b>		
	Com Desmineralização	Sem Desmineralização	Total
Com Desmineralização	74	26	100
Sem Desmineralização	37	52	89
Total	111	78	189

Tabela 4.16 – Indicadores de validação diagnóstica do  $TS \leq -1,0$  DP da densitometria óssea do rádio ultradistal, para o rastreamento da desmineralização óssea no colo femoral da população estudada.

<b>Indicadores de Validação Diagnóstica</b>	<b>%</b>	<b>Intervalo de Confiança 95%</b>
Sensibilidade (SEN)	66,7	57,9 – 75,4
Especificidade (ESP)	66,7	56,2 – 77,1
Valor Preditivo Positivo (VPP)	74	65,4 – 82,6
Valor Preditivo Negativo (VPN)	58,4	48,2 – 68,7
Acurácia (ACU)	66,7	59,9 – 73,4
Falso Positivo (FP)	26	17,4 – 34,6
Falso Negativo (FN)	41,6	31,3 – 51,8
Prevalência do Padrão-ouro (REAL)	58,7	-
Prevalência do Novo Teste (EST)	52,9	-
Razão de Verossimilhança Positiva (RVP)	2,0	-
Razão de Verossimilhança Negativa (RVN)	0,5	-

#### **4.7 Validação Diagnóstica da Densidade Mineral Óssea das Densitometrias do Rádio Distal e do Ultradistal, em Relação a Desmineralização Óssea, Diagnosticada pela Densitometria Óssea do Colo Femoral**

O Gráfico 4.4 expressa a curva ROC que, mediante a determinação de dois pontos de corte, baseados na densidade mineral óssea do rádio distal e do ultradistal, adequou a capacidade das densitometrias desses sítios, para melhor sugerir a presença de baixa massa óssea ( $TS \leq -1,0 DP$ ) no colo femoral. As Tabelas 4.17 a 4.20 exprimem os indicadores para a avaliação da *performance* desses novos pontos de corte. Já a comparação do desempenho do TS da OMS e das DMO estipuladas pela curva ROC, para o rastreamento da desmineralização óssea no colo femoral, pode ser visualizada na Tabela 4.21.

O ponto de corte que sugeriu o melhor desempenho da DO do RD, para verificar a desmineralização óssea no CF, foi a  $DMO \leq 0,463g/cm^2$ . Realmente, de acordo com esse ponto de corte, houve um aumento na SEN para 84,7% e na ACU para 70,4%, porém, às custas da queda da ESP (50%). Essas mudanças geraram um aumento pífio na proporção de falsos positivos para 29,3% e um decréscimo almejado na quantidade relativa de falsos negativos para 30,4%. Denotou-se uma queda mínima no VPP (70,7%), totalmente justificada pelo ganho na probabilidade de que, quando a DMO do RD estiver acima de 0,463, o TS do CF não demonstrar baixa massa óssea (VPN de 69,6%). A RVP do RD encontrada exprimiu que é cerca de duas vezes mais provável que o novo teste, quando alterado, aconteça em pacientes com perda de massa óssea no CF. Contrariamente, se a DO do RD der negativa, existe uma chance de até três vezes de não haver diminuição da massa óssea no CF.

Já o ponto de corte que revelou o melhor desempenho da DO do RUD, para supor a existência de desmineralização óssea no CF foi a  $DMO \leq 0,358g/cm^2$ . As mesmas alterações referidas acima foram encontradas na validação diagnóstica da DO do RUD. Logo, não houve divergência estatística entre a habilidade dos dois sítios periféricos, para o rastreamento da desmineralização óssea no CF.

Como ilustrados no Gráfico 4.5, significativamente ( $p < 0,001$ ), empregar os novos pontos de corte, estipulados pela curva ROC para os sítios periféricos, conduziu ao aumento da SEN e, concomitante, diminuição da ESP, em direcionar pacientes para a confirmação de baixa massa óssea em CF, em comparação ao antigo ponto de corte da OMS. Contudo, não houve o mesmo reflexo na ACU. As prevalências estimadas da presença de desmineralização óssea na população estudada, baseada na  $DMO \leq 0,463\text{g/cm}^2$  do RD (70%) e na  $DMO \leq 0,358\text{g/cm}^2$  do RUD (69%), em relação às anteriores com o  $TS \leq -1,0$  DP (53,9% e 52,9%, respectivamente), além de extrapolaram aquela do CF (58,7%), assemelhando-se mais a da CL (77,8%), diferiram estatisticamente, em ambos os sítios do antebraço ( $p < 0,001$ ).

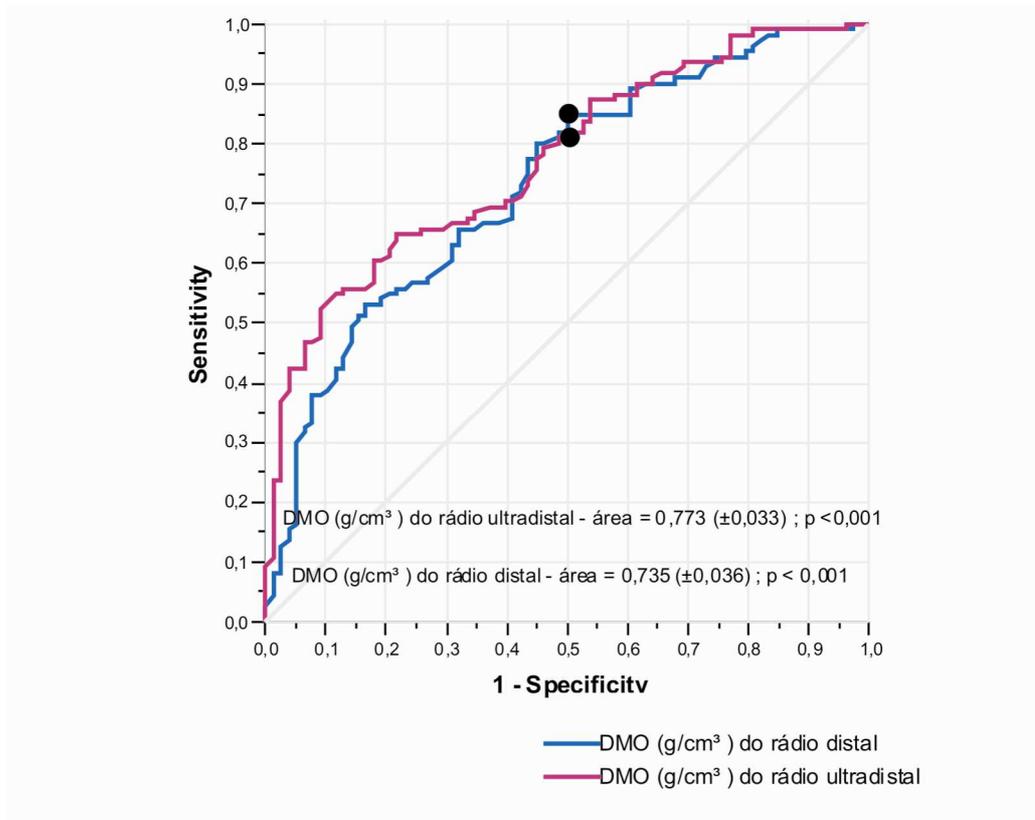


Gráfico 4.4 – Curva ROC demonstrando a sensibilidade e a acurácia dos novos pontos de corte, baseados na densidade mineral óssea do rádio distal e do ultradistal, para o rastreamento da desmineralização óssea no colo femoral.

Tabela 4.17 – Validação diagnóstica da densitometria óssea do rádio distal, utilizando a densidade mineral óssea  $\leq 0,463\text{g/cm}^2$ , frente à desmineralização óssea no colo femoral das 189 mulheres estudadas.

<b>Rádio Distal</b>	<b>Colo Femoral</b>		
	Com Desmineralização	Sem Desmineralização	Total
Com Desmineralização	94	39	133
Sem Desmineralização	17	39	56
Total	111	78	189

Tabela 4.18 – Indicadores de validação diagnóstica da DMO  $\leq 0,463\text{g/cm}^2$  da densitometria óssea do rádio distal, para o rastreamento da desmineralização óssea no colo femoral da população estudada.

<b>Indicadores de Validação Diagnóstica</b>	<b>%</b>	<b>Intervalo de Confiança 95%</b>
Sensibilidade (SEN)	84,7	78,0 – 91,4
Especificidade (ESP)	50	38,9 – 61,1
Valor Preditivo Positivo (VPP)	70,7	62,9 – 78,4
Valor Preditivo Negativo (VPN)	69,6	57,6 – 81,7
Acurácia (ACU)	70,4	63,9 – 76,9
Falso Positivo (FP)	29,3	21,6 – 37,1
Falso Negativo (FN)	30,4	18,3 – 42,4
Prevalência do Padrão-ouro (REAL)	59%	-
Prevalência do Novo Teste (EST)	70%	-
Razão de Verossimilhança Positiva (RVP)	1,7	-
Razão de Verossimilhança Negativa (RVN)	0,3	-

Tabela 4.19 – Validação diagnóstica da densitometria óssea do rádio ultradistal, utilizando a densidade mineral óssea  $\leq 0,358\text{g/cm}^2$ , frente à desmineralização óssea no colo femoral das 189 mulheres estudadas.

<b>Rádio Ultradistal</b>	<b>Colo Femoral</b>		
	Com Desmineralização	Sem Desmineralização	Total
Com Desmineralização	91	39	130
Sem Desmineralização	20	39	59
Total	111	78	189

Tabela 4.20 – Indicadores de validação diagnóstica da DMO  $\leq 0,358\text{g/cm}^2$  da densitometria óssea do rádio ultradistal, para o rastreamento da desmineralização óssea no colo femoral da população estudada.

<b>Indicadores de Validação Diagnóstica</b>	<b>%</b>	<b>Intervalo de Confiança 95%</b>
Sensibilidade (SEN)	82	74,8 – 89,1
Especificidade (ESP)	50	38,9 – 61,1
Valor Preditivo Positivo (VPP)	70	62,1 – 77,9
Valor Preditivo Negativo (VPN)	66,1	54,0 – 78,2
Acurácia (ACU)	68,8	62,2 – 75,4
Falso Positivo (FP)	30	22,1 – 37,9
Falso Negativo (FN)	33,9	21,8 – 46
Prevalência do Padrão-ouro (REAL)	59%	-
Prevalência do Novo Teste (EST)	69%	-
Razão de Verossimilhança Positiva (RVP)	1,6	-
Razão de Verossimilhança Negativa (RVN)	0,4	-

Tabela 4.21 – Comparação do desempenho da densitometria óssea de antebraço, utilizando o *T-Score* da OMS e a densidade mineral óssea proposta pela curva ROC, para o rastreamento da desmineralização óssea no colo femoral das 189 mulheres estudadas.

DO de Antebraço	Indicadores de Validação Diagnóstica (%)					
	SEN	ESP	VPP	VPN	ACU	PREV
RD (TS $\leq$ -1,0 DP)	66,7	64,1	72,5	57,5	65,6	54
RD (DMO $\leq$ 0,463 g/cm <sup>2</sup> )	84,7	50	70,7	69,6	70,4	70
RUD (TS $\leq$ -1,0 DP)	66,7	66,7	74	58,4	66,7	53
RUD (DMO $\leq$ 0,358 g/cm <sup>2</sup> )	82	50	70	66,1	68,8	69

Nota: Teste de McNemar: SEN, ESP e PREV do TSRD x DMORD e do TSRUD x DMORUD,  $p < 0,001$ .

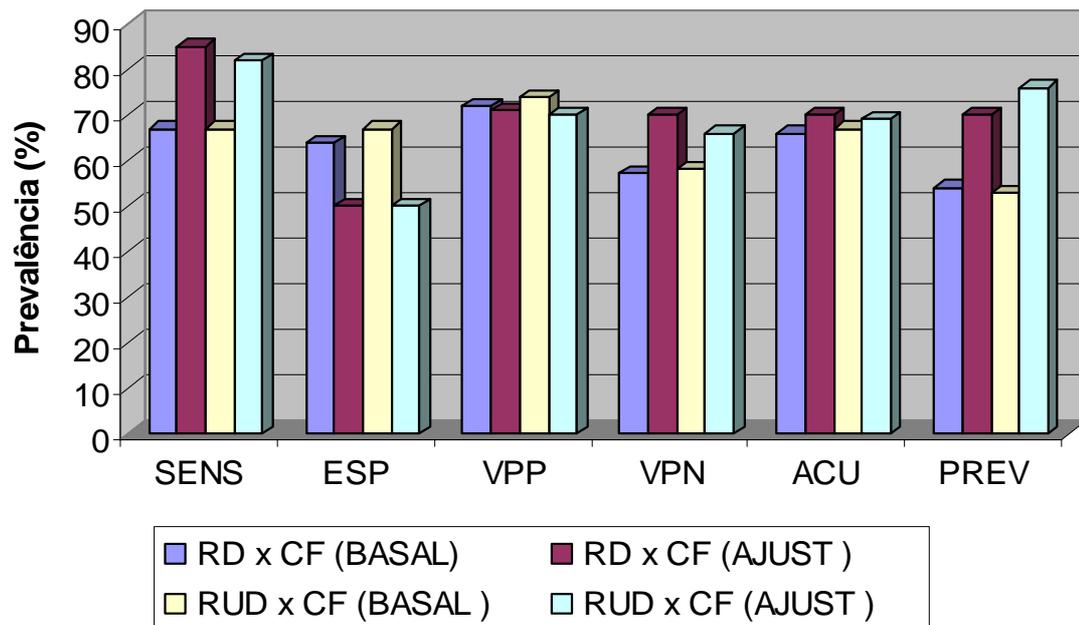


Gráfico 4.5 – Desempenho das densitometrias do rádio distal e do ultradistal, utilizando o TS da OMS e as DMO propostas pela curva ROC, para o rastreamento da desmineralização óssea no colo femoral.



## 5 DISCUSSÃO

Inicialmente, este capítulo ressalta certos fundamentos que justificam a relevância do tema “Rastreamento de desmineralização óssea axial de mulheres na menopausa, utilizando a densitometria óssea de antebraço”, e prossegue com alguns comentários pertinentes ao delineamento dessa pesquisa, seguido por uma análise crítica dos resultados alcançados, à luz das evidências científicas fornecidas por estudos que abordaram aspectos semelhantes, finalizando com questionamentos sobre a aplicabilidade desse método na Saúde Pública, especialmente em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, patamar sócio-político-econômico em que o Brasil encontra-se atualmente.

Por conta da tendência ao envelhecimento populacional, desde o século passado, a OPO – primária e secundária – faz parte do rol das DANT mais prevalentes, comprometendo especialmente o contingente feminino e sendo considerada uma das patologias de maior impacto negativo, tanto para o indivíduo quanto para a sociedade, devido à gravidade de sua expressão clínica principal – as fraturas por fragilidade óssea, que contribuem isoladamente para a elevação dos índices de morbi-mortalidade, a diminuição da qualidade de vida e a dissipação dos poucos recursos destinados à saúde, quer se concentrem na área pública ou na privada.

Apesar da OMS, desde 1994, ter promovido a DO de CL e CF como método mais preciso e acurado, para quantificar a desmineralização óssea, estratificar o risco de fratura, monitorar as intervenções farmacológicas, mesmo os países desenvolvidos afirmam que, o rastreamento irrestrito da população mais predisposta – mulheres, a partir da menopausa – torna-se inviável economicamente, o que compromete, de certa forma, as condutas preventivo-terapêuticas dos profissionais da área da saúde.

Kraemer *et al.* (2006), utilizando conceitos da área da Economia da Saúde aplicada a OPO, avaliaram comparativamente a viabilidade e o custo-efetividade de diferentes programas diagnóstico-terapêuticos e constataram que, a abordagem

seqüencial utilizando um método de rastreamento, seguido da DO axial, identificou mais correta e precocemente mulheres com maior risco de complicações para o tratamento específico, preveniu um maior número de fraturas de quadril e, logicamente, incorreu em menores custos médicos diretos, do que solicitar a DO de CL e CF aleatoriamente, ou nada a fazer (*SOF study*).

Recentemente, Schott *et al.* (2007), baseados em modelos probabilísticos, cujos dados foram extraídos de um *cohort* de mulheres francesas, confirmaram que do ponto de vista econômico, diagnosticar e tratar a OPO axial das pacientes acima de 70 anos foi uma estratégia mais eficiente – para o indivíduo e a sociedade, do que medir a DMO apenas daquelas com algum fator de risco, exceto a MP, ou nada a fazer (*OFELY study*).

Entretanto, Sanders *et al.* (2006) denunciaram que, do total de fraturas por fragilidade óssea que ocorreram em um *cohort* de 1.224 mulheres australianas, desde os 50 até acima de 80 anos, observadas por dois anos, um terço delas ocorreu em mulheres abaixo de 70 anos e metade da amostra nem sequer tinha OPO densitométrica ( $TS \leq -2,5 DP$ ). Por conta disso, os autores defenderam critérios como a presença de baixa massa óssea ( $TS \leq -1,0 DP$ ) e a idade acima de 60 anos, para a indicação terapêutica nesta comunidade, a fim de reduzir eficientemente o ônus gerado pelas fraturas osteoporóticas em 28%.

Contudo, como se conduzir em relação ao processo de desmineralização óssea que acomete mulheres abaixo de 65 anos, sob influência negativa “apenas” do seu próprio pico de massa óssea, do envelhecimento e do hipostrogenismo, consideradas, às vezes erroneamente, como de baixo risco para OPO e fraturas?

Esse questionamento é tão pertinente que, ultimamente, pesquisadores no mundo inteiro buscam validar métodos alternativos, como a DO periférica e os questionários de fatores de risco clínico-laboratoriais, ou modelos associando os dois, para que ajustando-os à realidade onde sejam aplicados, reflitam precocemente o processo de desmineralização óssea, predigam o risco de fraturas e, de uma forma mais acurada e acessível – e, menos iníqua – tanto conduzam os pacientes para a

confirmação diagnóstica, pela DO axial, como orientem os profissionais quanto à intervenção mais adequada, segundo os níveis de baixa massa óssea.

Todavia, antes da aplicação de estratégias para o rastreamento de desmineralização óssea e risco de fraturas empregando determinantes, prescinde-se de análises exploratórias para averiguar quais os mais implicados naquela população sob risco, assim como fizeram Pinheiro e pesquisadores da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), que indicaram o baixo peso, a idade avançada, os antecedentes familiares de fratura de fêmur, associados ou não a diminuição da DMO em CF, como os principais preditores de fraturas por OPO, em 299 mulheres de 53 a 91 anos (PINHEIRO, 2000b); a idade avançada, o tempo de MP e o tabagismo, como os fatores de risco mais correlacionados à baixa massa óssea axial, em um *cohort* de 4.332 mulheres na pré e pós-menopausa (PINHEIRO; DANOWSKI; SZJENFELD, 2006); e, a idade avançada, o sedentarismo, antecedentes de fratura de fêmur, o tabagismo, o elevado número de quedas, a diabetes e a baixa qualidade de vida, como determinantes maiores para fratura secundária a trauma de baixo impacto, em mulheres e homens brasileiros acima de 40 anos (PINHEIRO *et al.*, 2007).

Quanto a DO periférica, a revisão da literatura internacional concluiu que se trata de um método bastante promissor, cujo potencial para quantificação precisa e acurada da DMO periférica e o grau de correlação com a DMO dos sítios axiais permite, conforme corroboram as sociedades clínico-densitométricas, a avaliação do risco de desmineralização óssea, e até a predição de fraturas axiais, desde que haja a validação de pontos de corte, específicos para cada instrumento utilizado, e o cálculo do TS baseie-se no pico de massa óssea de adultos jovens oriundos da população de referência onde será aplicado.

Metodologicamente, os estudos de validação são indicados para avaliar a capacidade de um novo teste em detectar na amostra estudada quais os pacientes portadores de um desfecho clínico (SEN), descartar aqueles que não o possuem (ESP), em relação aos já determinados previamente pelo padrão-ouro, somando-os e relacionando-os à população estudada (ACU), além de apontar a probabilidade de outros indivíduos cujo novo teste dê alterado ou não, de estarem ou não com a

mesma morbidade – VPP e VPN, respectivamente, e as chances de um resultado positivo (ou negativo) do novo teste, ocorrer na população com, em relação àquela sem, o comprometimento dado pelo padrão-ouro – RV positiva ou negativa (FLETCHER; FLETCHER, 2006).

Acima disso, esse tipo de estudo concebe o ajuste do perfil do novo teste, em relação ao padrão-ouro, mediante o equilíbrio entre a SEN, a ESP e, principalmente, a ACU, que limitando a quantidade de correlações incorretas (FP e FN), subsidia a definição de um novo ponto de corte, mais sensível do que específico, se o método for para rastreamento, ou o contrário, se for para confirmação diagnóstica (IRWIG *et al.*, 2002).

Antevê-se que, as indicações para a validação de um novo teste seriam: ou substituir definitivamente um padrão-ouro oneroso, invasivo, acessível apenas para grupos específicos; ou selecionar irrestritamente qual a parcela de indivíduos, originária da população sob risco, deveria ser encaminhada para confirmar ou descartar o diagnóstico previamente assumido (KNOTTNERUS; Van WEEL; MURIS, 2002). Especificamente, a validação diagnóstica da DO de antebraço, como método de rastreamento para a desmineralização óssea axial, trata-se do segundo caso.

Todavia, como os potenciais erros metodológicos envolvendo o padrão-ouro escolhido, o novo teste analisado e a população onde serão aplicados podem comprometer a qualidade das informações geradas por esses estudos, Bossuyt *et al.* (2003) propuseram um estatuto, composto de 25 itens, para o delineamento dos estudos de validação diagnóstica, que garantiriam a generalização dos resultados. Essas diretrizes asseguraram o rigor metodológico dessa investigação, do qual se tecerão algumas críticas plausíveis.

No que concerne ao padrão-ouro, dificilmente em um estudo transversal desenhado dessa forma lograr-se-ia selecionar um número suficiente de pacientes com fratura por baixo trauma em CL e CF, diagnóstico irrefutável de OPO. E, como o objetivo principal era selecionar pacientes com baixa massa óssea em antebraço para realizarem exame confirmatório, assumiu-se como padrão-ouro a DO em CL e CF, utilizando o  $TS \leq -1,0 DP$  da OMS, para estratificar a amostra como portadora ou

não de desmineralização óssea, ponto de corte já relacionado à duplicação do risco de fratura osteoporótica. Neste aspecto, destacam-se como pontos fortes: a utilização de mesmo aparelho; a calibração diária; a realização de exames e laudos por pessoal habilitado e independente.

Embora a OMS (1994) tenha arbitrado o TS da CL e do CF, adquirido pelos aparelhos DXA, como limiar para diagnóstico, prognóstico e intervenção da OPO, ainda hoje pesquisadores questionam a fragilidade em admiti-lo como padrão-ouro, destacadamente pela imperfeição em extrapolar esses critérios para outros sítios, aparelhos, raças, gêneros, e pela comparação controversa das medidas densitométricas dos pacientes analisados com os dados de referência assumidos pelo fabricante, particularmente no caso do Brasil, em que a primeira população não se assemelha à segunda.

Wasnich (1997) foi um dos primeiros a rebelar-se contra o que denominou de “falácia do TS”. Nesse instigante editorial, lucidamente concordou que, a DMO é mesmo o melhor fator de risco para fraturas osteoporóticas, mas que deveria ser incorporada a outros existentes na população sob risco, para auxiliar a tomada de decisões diagnóstico-terapêuticas; recomendou o diagnóstico diferencial da OPO densitométrica; sugeriu que o TS da OMS e o risco relativo para fraturas fossem substituídos pela medida da DMO e pelo cálculo do risco absoluto, ou mesmo da densidade de incidência, especificamente para cada população; e, de forma visionária, antecipou que as mulheres já na peri-menopausa deveriam ser alertadas e conduzidas quanto à probabilidade de possuírem baixa massa óssea e ao risco de fratura, devido à senectude, que felizmente adveio, mas que trouxe consigo a problemática em torno da OPO, que por ora convivemos.

Hodsman (1998) também se colocou a favor do cálculo da incidência de fraturas osteoporóticas para a população geral, e para cada década de envelhecimento do contingente feminino, a partir da MP, para daí se extraírem subsídios para o planejamento e a implantação de ações, que visariam o controle das complicações da OPO; e, defendeu que, tanto a DMO como outros determinantes de risco deveriam ser contemplados, para a definição do tipo de intervenção; e a DMO, por

ter menor variação e melhor reprodutibilidade em longo prazo, deveria ser a medida de escolha para o seguimento da taxa de desmineralização óssea.

Mais recentemente, estudos prospectivos como os de Sornay-Rendu *et al.* (2005) espantosamente apontaram que, o risco de fratura de mulheres osteopênicas francesas, abaixo de 65 anos, especialmente aquelas que possuíam fraturas prévias e níveis elevados de marcadores de remodelação óssea, é maior do que se imaginava – cerca da metade da amostra, portanto, a quantificação da desmineralização óssea deveria ser mais precoce, a pesquisa de fatores de risco clínico-laboratoriais para fraturas uma realidade e as medidas preventivo-terapêuticas individualizadas (OFELY *study*).

De fato, mesmo antes dos grandes consensos sobre diagnóstico, prognóstico, intervenção e custos da OPO, alguns cientistas, prevendo a magnitude da OPO e o impacto sócio-econômico das fraturas, já discutiam a necessidade de um programa de prevenção primária, que envolvesse desde medidas básicas higiênico-dietéticas, voltadas para o público infante-juvenil, até orientações sobre a modulação de certos fatores de risco, para mulheres após o pico de massa óssea. E alertavam para as dificuldades inerentes à prevenção secundária, mais onerosa por englobar o rastreamento do início do processo de desmineralização óssea; a confirmação diagnóstica; a escolha e aderência terapêuticas; e, o ulterior seguimento (MELTON III; EDDY; JOHNSTON Jr., 1990).

Talvez por conta desses fatores econômicos, deu-se a profusão de aparelhos e técnicas, cuja utilização previa a quantificação da DMO em sítios periféricos e a seleção de indivíduos para a confirmação da desmineralização óssea em sítios axiais, mas que foram acusados por autores como Fogelman (1999), Masud e Francis (2000) de extrapolarem essas atribuições ao serem mal utilizados em pesquisas transversais, baseando-se apenas no TS da OMS e sem levar em conta outros fatores de risco, e generalizarem esses dados, obtidos às vezes com grupos específicos, para a população local, para outros sítios, e para monitoração longitudinal do tratamento indicado.

Em referência ao novo teste escolhido, estudos anteriores que avaliaram o densitômetro DTX-200 em mulheres cearenses na pós-menopausa, com e sem outras condições osteopenizantes, segundo os critérios da OMS, afirmaram que a DO poderia ser realizada em qualquer antebraço e, tanto o RD quanto o RUD foram igualmente precisos. Porém, após aplicarem os testes de validação diagnóstica, utilizando o TS da OMS, observou-se que a DO de antebraço prestou-se mais ao diagnóstico de OPO, do que ao rastreamento de OPE, e as medidas periféricas e axiais foram mais correlacionáveis em mulheres acima de 65anos (FONTENELE *et al.*, 2003a, 2003b, 2003c, 2005, 2006). Além de ser da mesma tecnologia da DO axial, os mesmos pontos fortes relatados para o padrão-ouro estiveram presentes no novo teste.

Daí o fulcro do atual estudo: não somente validar a densitometria óssea de antebraço, em relação a DO em CL e CF, mas sim ajustar seu desempenho em selecionar dentre uma população composta de mulheres saudáveis e na pós-menopausa, aquelas que possuíam maior chance de apresentar baixa massa óssea axial e, portanto, beneficiar-se-iam mais em realizar tal exame.

Para tanto, obedeceu-se os preceitos do ISCD (MILLER *et al.*, 2002) para a validação diagnóstica desses métodos alternativos: SEN, ESP e ACU mínimas em torno de 90%, 50% e 70%, respectivamente; ponto de corte específico para o instrumento analisado; e, caso o novo limiar calculado fosse o TS, utilizar a DMO do pico de massa óssea da parcela jovem da população sob estudo.

Finalmente, em relação à população estudada, como o consenso brasileiro de OPO (PINTO-NETO *et al.*, 2002), já indica quais pacientes deveriam ter garantido o direito de realizarem, ao menos uma DO da CL e do CF ao longo da vida, optou-se por avaliar a capacidade da DO de antebraço, para o rastreamento da desmineralização óssea axial, em um público-alvo considerado de baixo risco para OPO e fraturas, composto por mulheres entre 50 e 65 anos, isento de condições osteopenizantes, exceto a MP, há pelo menos um ano, e ainda sem tratamento específico para OPO, apesar do acesso a todos os níveis de atenção à saúde que um Hospital Militar pode favorecer. Citam-se como pontos fracos: os possíveis vieses de auto-seleção que um estudo de base hospitalar pode gerar; e, as restrições à participação no estudo,

que acabaram comprometendo o tamanho da amostra e a extrapolação dos resultados para a população geral.

A distribuição dos determinantes clínico-epidemiológicos de desmineralização óssea e das medidas densitométricas do antebraço confirmou o já estabelecido pela literatura, ou seja, que as pacientes portadoras de baixa massa óssea na CL ( $TS \leq -1,0$  DP) entravam na MP mais cedo e, por conseguinte, ficavam mais tempo sob efeito do hipoestrogenismo; eram mais magras; e, possuíam DMO e TS no RD e no RUD, compatíveis com OPE, diferindo do grupo com massa óssea normal. Em relação ao CF, a idade biológica mais elevada *per se* foi mais importante para a diminuição da massa óssea, do que propriamente a idade de início da MP. Vale ressaltar que, de todos os dados, o TS da OMS apresentou maior variabilidade.

Importante noticiar que, na atual década, pesquisadores estão reunindo os determinantes clínico-laboratoriais para OPO e fraturas, transformando-os em instrumentos e ajustando-os mediante técnicas de validação apropriadas – como a curva ROC e os modelos de regressão logística, para tornar mais acessível e menos iníquo o encaminhamento de indivíduos à realização da DO axial (UNGAR *et al.*, 2000; CADARETTE *et al.*, 2000; SEDRINE *et al.*, 2002).

Os primeiros estudos de análise econômica que se seguiram demonstraram que, apesar do número ainda elevado de falso-positivos, esses instrumentos evitaram a realização desnecessária da DO, sem que houvesse aumento substancial no risco do não-diagnóstico da desmineralização óssea axial (SEDRINE *et al.*, 2002). Os estudos originais apontaram como principal limitação: os erros de precisão e acurácia, quando aplicados fora do contexto clínico-epidemiológico onde eram elaborados (SEDRINE *et al.*, 2001).

Desse tipo de pesquisa, citaremos apenas a de Omura, Szejnfeld e Pinheiro (2007), por se tratar da validação de um índice de risco para detectar quais brasileiras, acima de 40 anos, seriam mais propensas a ter OPO e fraturas por trauma de baixo impacto, ao longo da vida. Em um primeiro momento, após entrevistarem 4.332 mulheres na pré e pós-menopausa, os autores determinaram, através de modelos probabilísticos, quais os fatores de risco mais se associavam à diminuição da massa

óssea. A segunda validação contou com 1.915 dessas mulheres, alcançando SEN de 81%, ESP de 50% e ACU de 72% para a CL e uma SEN de 91%, ESP de 52% e ACU de 83% para o CF. Quanto à detecção de fratura por fragilidade óssea, em qualquer sítio esquelético, o desempenho desse instrumento demonstrou uma SEN de 71%, ESP de 52% e ACU de 69%.

Sabedores da influência da prevalência sobre os indicadores de validação diagnóstica, o próximo passo foi calcular a probabilidade pré-teste de desmineralização óssea, em cada um dos sítios averiguados. Surpreendentemente, verificou-se que mais da metade das 189 mulheres já apresentava um  $TS \leq -1,0$  DP, tanto em sítios periféricos – 53,9% no RD e 52,9% no RUD quanto axiais – 77,8% na CL e 58,7% no CF, havendo significativa discordância desses sítios em relação à CL, provavelmente pelo efeito maior e mais precoce do hipoestrogenismo sobre o metabolismo do osso trabecular.

Na literatura, estudos sobre a prevalência de baixa massa óssea em antebraço de mulheres, abaixo de 65 anos e na menopausa, utilizando-se os critérios da OMS, demonstraram uma variação de 25 a 43% e de 1 a 14%, para OPE e OPO, respectivamente, ratificando os resultados encontrados nesta pesquisa. Inclusive, observou-se discrepância na desmineralização óssea entre os sítios periféricos e axiais e, mesmo entre a CL e o CF (ABRAHAMSEM *et al.*, 1997; FAULKNER; Von STETTEN; MILLER, 1999; POUILLÈS *et al.*, 2001; SIRIS *et al.*, 2004).

Deveras, Faulkner, von Stetten e Miller (1999) sugeriram que, nesta faixa etária, essa divergência pode ser atribuída ao metabolismo ósseo, que imprime velocidades diferentes na taxa de desmineralização, a exemplo do trabeculado vertebral, que sofre mais aguda e severamente os efeitos do hipoestrogenismo; a peculiaridades dos determinantes do pico de massa óssea das diversas etnias, alterando os valores do TS da OMS; às diferentes tecnologias para medir a DMO, e até mesmo entre os dados de referência dos fabricantes dos mesmos aparelhos; e, finalmente, entre os sítios escolhidos para análise.

Por conta disso, diversos autores como, Taechakraichana *et al.* (1998), Gürlek, Bayraktar e Ariyürek (2000) e Holt *et al.* (2002), da Tailândia, da Turquia e do Reino

Unido, respectivamente, defendem que cada população tenha seu próprio valor de referência do pico de massa óssea e, por conseguinte, ajustem o TS da OMS à sua realidade, porque extrapolá-lo pode interferir nas reais figuras de prevalência; e, ainda sugerem que estudos longitudinais correlacionando os níveis de DMO com as taxas de incidência de fratura sejam realizados.

Descortina-se a vulnerabilidade dos estudos de prevalência, tão necessários para exprimir quantitativamente os agravos e compará-los em subgrupos de uma dada população ou em períodos diferentes de tempo, além de gerar hipóteses causais, mas concomitantemente, tão susceptíveis a erros de amostragem e de aferição, que seus resultados devem ser comprovados por estudos longitudinais.

Este estudo de validação contou com dois tempos: primeiramente avaliou-se a capacidade da DO do RD e do RUD – novo teste, utilizando como ponto de corte o  $TS \leq -1,0 DP$  da OMS, em identificar pacientes portadoras ou não de baixa massa óssea na CL e no CF – o padrão-ouro; em seguida, validou-se os novos pontos de corte, baseados na DMO tanto do RD quanto do RUD, obtidas pela curva ROC, para melhorar a habilidade da DO de antebraço em rastrear a desmineralização óssea axial em mulheres saudáveis e na pós-menopausa.

Apesar da classificação correta, em relação ao total da amostra, ter sido razoável (67,7%, para ambos), as *performances* do RD e do RUD, utilizando o  $TS \leq -1,0 DP$ , igualmente demonstraram maior capacidade em descartar as pacientes que não tinham desmineralização óssea (81% e 83,3%) na CL, do que o inverso (63,9% e 63,3%), o que não condiz com um método de rastreamento. Contudo, como na amostra a baixa massa óssea na CL foi deveras prevalente, a probabilidade das pacientes com um resultado do novo teste positivo possuírem desmineralização óssea neste sítio, também foi bastante elevada (92,2% e 93%). Em contrapartida, quando o novo teste fosse negativo, a chance de corresponder à massa óssea normal no padrão-ouro seria pequena (39,1% e 39,3%).

Esse mesmo desempenho não se repetiu durante a validação do RD e do RUD, frente ao CF, ao se utilizar o TS da OMS. Excetuando-se a SEN (66,7%, para ambos) e a ACU (65,6% e 66,7%), que se mantiveram praticamente nos mesmos

níveis dos acima, a ESP (64,1% e 66,7%) e o VPP (72,5% e 74%) caíram, enquanto o VPN (57,5% e 58,4%) ascendeu, ou seja, além de não lograr êxito no encaminhamento para a confirmação, pela DO axial, das pacientes que já possuíam desmineralização óssea no CF, o número de falso-positivos ainda aumentou.

Embora fossem esperados, os resultados acima podem ser explicados referendando Faulkner (1998), que relatou ser a velocidade de perda óssea, na primeira década após a MP, tipicamente mais elevada na coluna vertebral do que no quadril ou em sítios periféricos, enquanto após os 65 anos, o declínio da DMO é relativamente comparável em todos os sítos esqueléticos. Por conta disso, a SEN dos instrumentos para identificar mulheres com desmineralização óssea axial, especialmente se os critérios diagnósticos utilizados forem os da OMS, torna-se prejudicada e varia significativamente em função da idade da população averiguada.

Apoiando-se em Varney *et al.* (1999), para que os densitômetros periféricos se aplicassem ao rastreamento da desmineralização óssea axial, seria aconselhável utilizar como medida a DMO absoluta, sendo necessário *a priori* ter o grau de correlação periférica e axial bem definido e *a posteriori* ser ajustada por técnicas de validação apropriadas. E, se a opção fosse empregar o TS da OMS, seria imprescindível recalculá-lo especificamente para os sítios e as técnicas estudados, além de basear-se no pico de massa óssea da população de interesse. Reconhecidamente, a heterogeneidade da velocidade de perda de massa óssea nos diversos sítios esqueléticos e os prováveis erros de acurácia dos instrumentos, inclusive aqueles do padrão-ouro são fatores que, de antemão, prejudicam a validação diagnóstica dos aparelhos periféricos. Uma saída seria a avaliação de modelos probabilísticos associando fatores de risco para OPO e fraturas a DMO periférica.

Por conta das argumentações acima e por não se dispor de dados sobre a massa óssea das brasileiras jovens, quiçá das cearenses, decidiu-se ajustar o desempenho da DO de antebraço para o rastreamento da desmineralização óssea em CL e CF, utilizando como pontos de corte, as DMO absolutas do RD e do RUD, obtidas pela curva ROC, em relação ao TS da OMS, que manteve a classificação anterior da

amostra quanto à presença ( $TS \leq -1,0 DP$ ) e ausência ( $TS \geq -0,9 DP$ ) de baixa massa óssea axial.

Quando se utilizaram as  $DMO \leq 0,488g/cm^2$  do RD e  $\leq 0,388g/cm^2$  do RUD, como novos parâmetros para pressupor a presença ou não da desmineralização óssea na CL, levando-se em conta uma SEN de 90,5% e 91,2%, logrou-se para esses sítios do antebraço, a melhora da ACU (84,1% e 83,1%) e, a estabilização do VPP (89,3% e 87,6%) e do VPN (65% e 63,9%). Contudo, houve queda da ESP (61,9% e 54,8%).

Apesar do número de pacientes encaminhadas erroneamente para a realização da DO em CL ter praticamente dobrado (FP), aquelas que não se beneficiariam do exame, mesmo tendo já algum grau de baixa massa óssea (FN) diminuiu para menos de um terço e, a prevalência estimada pelo novo teste, quase se equiparou à real do padrão-ouro. Eis uma *performance* totalmente justificada para um método de rastreamento, e se considerou que, empregando a DMO, tanto do RD quanto do RUD, após o ajuste pela curva ROC, obteve-se um conjunto mais satisfatório de indicadores.

Todavia, a validação diagnóstica da DO de antebraço, em relação ao CF, mesmo ajustada pela curva ROC, para as  $DMO \leq 0,463g/cm^2$  do RD e  $\leq 0,358g/cm^2$  do RUD, já não obteve tanto êxito. A SEN alcançou valores de 84,7% e 82%, sob pena de rebaixar a ACU (70,4% e 68,8%) e a ESP (50%, para ambos) para níveis insuficientes; inclusive, a VPP chegou a cair um pouco (em torno de 70%), enquanto o VPN ficou acima de 65%.

Realmente, o número de falso-positivos só se elevou pela metade, mas também não foi compensado pela diminuição expressiva de falso-negativos, apenas 50%; e, quanto às prevalências estimadas pelo RD e RUD, estas chegaram a superar a real, que desde o início era menor que a da CL. A interpretação desses dados é que, se nos basearmos nos novos pontos de corte dos sítios do antebraço, haverá mais custo do que benefício em encaminhar pacientes para a realização da DO em CF.

Dados subsidiados por outras pesquisas, cujos autores ou avaliaram ou corrigiram a habilidade do DXA de antebraço para identificar mulheres na pós-menopausa com desmineralização óssea em sítios axiais, e que foram compilados em ordem cronológica, serão explicitados a seguir.

Os dinamarqueses Abrahamsen *et al.* (1997) validaram os sítios do antebraço, em relação aos axiais, segundo o  $TS \leq -1,0$  DP e o  $TS \leq -2,5$  DP da OMS, em uma população de cerca de 2000 mulheres (45 a 58 anos) saudáveis e a partir da MP, cuja prevalência de OPE era de 36%, 25%, 34% e 31% e a de OPO era de 3%, 1%, 4% e 1%, respectivamente para o RD, o RUD, a CL e o CF. O RD demonstrou uma SEN e ESP entre 56 e 57% e 73 e 75%, para detecção de OPE na CL e no CF e um VPP e VPN de 48 a 54% e 77 a 79%, respectivamente; enquanto que, no RUD a SEN foi menor que a ESP e o VPP elevou-se mais. O desempenho para identificar pacientes com OPO em CL e CF, evidenciou uma elevada ESP (97 a 99%), tanto para o RD como para o RUD, inclusive com VPN elevadíssimos (96 a 99%). Esses autores afirmaram que, logo na peri-menopausa, o maior número possível de regiões esqueléticas deveria ser estudado, por conta da discrepância entre os mesmos, a fim de aumentar a possibilidade diagnóstica de baixa massa óssea nesta população.

Enquanto os ingleses Jones e Davie (1998), utilizando o  $TS \leq -2,5$  DP da OMS em 422 mulheres (22 a 90 anos), observaram que a  $DMO \leq 0,340\text{g/cm}^2$  do DTX-100, ajustada pela curva ROC, gerava uma SEN, ESP e ACU de 62%, 89% e 72%, respectivamente; que a  $DMO \geq 0,419\text{g/cm}^2$  diagnosticava apenas 10% da amostra que possuía OPO; e, ao encaminharem 40% das pacientes que se encontravam neste intervalo, 31% delas tinham comprovadamente OPO axial. Os autores confirmaram a eficiência desse método para a seleção de pacientes para a realização da DO axial.

Neste terceiro artigo, os investigadores objetivavam validar o modelo DXA-70 em RD dominante e não-dominante, frente ao padrão-ouro axial, aplicando-o em 150 pacientes tailandesas com  $TS \leq -2,5$  DP e 128 mulheres com  $TS > -1,0$  DP e verificaram que, a DMO dos dois antebraços igualmente apresentaram, em relação àquela da CL e do CF, uma SEN de 90 a 95%, ESP de 54 a 74%, ACU de 80 a

82%, e um VPP e VPN de 74 a 78% e 87 a 93%, respectivamente. E concluíram que, este instrumento era bastante acurado para detecção de OPO densitométrica axial (TRIVITAYARATANA; TRIVITAYARATANA, 2001).

No estudo francês de Pouillès *et al.* (2001), a capacidade do DXA de antebraço em prever a baixa DMO axial foi avaliada, segundo a classificação da OMS, em um grupo de 234 mulheres (46 a 60 anos), na pré e pós-menopausa. Quando primeiro utilizaram o  $TS \leq -1,0$  DP em CL e CF observaram que, 90% da amostra já tinha OPE e, para atingir uma SEN de 95%, os TS do RD e do RUD necessitaram correção para um TS de 0,5 DP e 1,0 DP, respectivamente, e 20% dessas mulheres ainda possuíam DMO normal. E, quando usaram os  $TS \leq -2,5$  DP na CL e no CF, para atingir uma SEN de 95%, e uma ACU de 75% no RD e 80% no RUD, esses sítios necessitaram ajuste para um TS de -0,7 DP, e 44 a 52% da amostra considerada normal e o restante foi encaminhado para DO axial, com uma taxa de 8 a 15% de falso-positivos. Os pesquisadores verificaram que, a habilidade dos instrumentos periféricos em selecionar mulheres com baixa DMO axial dependia da definição da anormalidade óssea, sendo a melhor *performance* encontrada, a diagnóstica. E, reforçaram a dificuldade em se empregar apenas um TS para diferentes sítios, e que o ajuste ficou comprometido pela sua grande variabilidade.

Já Rosenthal (2002), comparou a acurácia de quatro aparelhos periféricos na predição da baixa massa óssea axial e o potencial deles para o rastreamento pós-ajustes apropriados, em uma comunidade de 1.300 mulheres canadenses (20 e 91 anos). Na primeira validação, a ACU do RD e do RUD para diagnosticar OPO em sítios axiais foi de 81% e 83%, respectivamente; e, para OPE foi de 85%, para ambos. Após correção, pela curva ROC, e proposição de novos pontos de corte para OPO axial, observou-se que a ACU e a prevalência ficaram em 73% e 26,5%, respectivamente, a SEN aumentou para 78 a 80% e a ESP diminuiu para 71 a 72%; e, 43% das pacientes foram encaminhadas a mais para a realização da DO axial. Em relação a OPE axial, o desempenho dos novos limiares para o antebraço demonstrou uma SEN de 79 a 80% e uma ESP de 77%, uma ACU de 79 a 80% e uma prevalência de 84%, e 71 exames foram realizados a mais. O autor sugere que, para diminuir a quantidade de exames desnecessários, sem deixar de rastrear os potencialmente alterados, o ponto de corte deveria refletir o equilíbrio entre FP e FN.

Os pesquisadores gregos Damilakis *et al.* (2003) identificaram 82% das mulheres osteopênicas em sítios axiais, de um total de 524 pacientes, quando empregaram o  $TS \leq -1,0$  DP, com 91% de certeza; enquanto 62% foram selecionadas como osteoporóticas, pelo  $TS \leq -2,5$  DP, com 90% de ACU, definindo o antebraço como uma técnica promissora para identificar mulheres com baixa massa óssea axial, reduzindo o número de encaminhamentos incorretos para a DO em CL e CF.

No outro ano, Picard *et al.* (2004), estudando 835 mulheres (20 a 85 anos), inicialmente encontraram uma SEN e ESP de 75% e 85% para o RD, e 42% e 96% para o RUD, respectivamente, em diagnosticar OPO na CL e no CF. E, em um segundo momento, habilitaram dois novos pontos de corte, adquiridos pela curva ROC, baseando-se na  $DMO \leq 0,703\text{g/cm}^2$  para o RD e na  $DMO \leq 0,208\text{g/cm}^2$  para o RUD. Os resultados observados foram uma SEN/ESP de 84%/79% no RD e 90%/75% no RUD. Esses autores canadenses concluíram que, a DMO do antebraço, sobretudo se associada a uma boa avaliação clínica individual do potencial para OPO e fraturas, tornar-se-á uma ferramenta muito útil para a presunção de desmineralização óssea e orientação terapêutica, particularmente onde a DO axial não é facilmente disponível.

Enquanto que, Patel, Blake e Fogelman (2004), construíram um modelo probabilístico, baseando-se nos estatutos da NOS sobre o uso da DO periférica, para ajustar o limiar de intervenção para fraturas em sítios periféricos e axiais, levando-se em conta a DMO da CL, do CF e do antebraço de 401 mulheres inglesas na pós-menopausa (35 a 85 anos), e recalcularam o TS utilizando a mesma população de referência do fabricante. E, concluíram que, um  $TS \leq -2,1$  DP foi o melhor ponto de corte no antebraço para predizer o risco de fratura em qualquer sítio, e que essas pacientes deveriam ser dirigidas para a confirmação de DO axial ou iniciar, de imediato, um tratamento específico.

No estudo que se segue, Blake *et al.* (2005), aplicaram os novos limiares de triagem para OPO axial fornecidos pela NOS, baseados na reformulação dos TS periféricos, tendo como população de referência do pico de massa óssea mulheres inglesas jovens e saudáveis e como padrão-ouro os sítios axiais, para ser utilizado especificamente pelo DTX-200, em 70 mulheres como OPO e 70 outras normais (55

e 70 anos), deparando-se com uma SEN de 90% para um  $TS \leq -2,6$  DP e uma ESP de 90% para um  $TS \geq -1,4$  DP, e defenderam o encaminhamento para a realização de DO axial, daquelas pacientes que estivessem entre esses dois limites.

Nessa mesma linha de raciocínio, Clowes, Peel e Eastell (Reino Unido, 2006) propuseram novos limiares, baseados na DMO do RD que, adequados para uma SEN de 95% e ESP de 95%, servissem para identificar indivíduos com OPO em potencial no quadril e, consecutivamente, encaminhar para exame confirmatório ou orientar intervenções específicas. A população analisada foi composta por 100 mulheres na pré e 500 mulheres na pós-menopausa, além de 279 com fratura em qualquer sítio esquelético. Os pesquisadores ingleses consideraram que, um único TS não pode ser universalmente aplicado, entre outros motivos porque compromete a prevalência averiguada e a interpretação das medidas alcançadas por densitômetros periféricos, que estão cada vez mais sendo utilizados na prática clínica. E concluíram que, a abordagem baseada em limiares é substancialmente eficiente e alcança todas as externalidades positivas almejadas por um teste de triagem.

Notoriamente, apesar do delineamento dos estudos de validação diagnóstica, relacionados acima, terem divergido bastante entre si, depreende-se o interesse comum de pesquisadores de diferentes locais em ajustar a *performance* da DO de antebraço, para tornar o rastreamento da desmineralização óssea axial uma realidade mais acessível e, ao mesmo tempo eficiente, especialmente para uma parcela da população erroneamente considerada como de baixo risco – mulheres abaixo de 65 anos, saudáveis e na pós-menopausa, como visto pelas figuras de prevalência, e para comunidades com difícil acesso aos níveis de saúde pública, e que talvez não conseguissem avaliar sua massa óssea e conscientizar-se do seu risco para fraturas esqueléticas, ao longo da vida.

Entretanto, a implantação de um programa para o rastreamento de qualquer processo mórbido em suas fases iniciais deve embasar-se em evidências contextualizadas que reflitam tanto a magnitude e o impacto de suas complicações quanto as implicações sócio-econômicas geradas – ditas externalidades. No caso em estudo, a acessibilidade a DO, mesmo periférica, conduziria os generalistas

treinados a pensarem na possibilidade de baixa massa óssea e no risco de fratura, em mulheres a partir da MP; uma DMO abaixo do ponto de corte determinado para desmineralização óssea geraria ou outro exame comprobatório ou traria condutas terapêuticas para retardar esse processo; e o contrário levaria, no mínimo, à orientação do paciente quanto à prevenção dos fatores de risco moduláveis.

Em 2007, o SUS adquiriu o primeiro densitômetro axial, sito em Fortaleza, e até então as DO eram realizados em clínicas de imagem particulares contratualizadas, por um sistema de cotas. Apesar de não se dispor de dados exatos, a Secretaria de Saúde do Estado está ciente da demanda reprimida para aquisição desse exame, mesmo que as autorizações atenham-se às indicações contidas no Anexo F. A suplementação apenas de cálcio é fornecida pelos postos de saúde, mediante a prescrição de médicos do SUS e, em três hospitais da rede, já existe um programa que dispensa medicamentos específicos para OPO, desde que comprovada previamente por DO axial e os prescritores sejam cadastrados.

As informações acima são importantes para que se entenda a aplicabilidade dos resultados obtidos com este estudo, embora o mesmo não tenha um desenho que suporte uma avaliação econômica mais complexa. Para tal, três cenários possíveis foram compostos, admitindo-se que se dispunha apenas de 189 exames para o rastreamento de baixa massa óssea na CL, numa população semelhante à estudada, levando-se em conta os resultados das validações e considerando que o preço de uma DO axial seja R\$150,00, e a DO de antebraço, um terço deste valor:

- Primeiro: realizar DO axial aleatoriamente, a um custo total de R\$28.350,00; sendo que 42 exames seriam desnecessários (R\$6.300,00).
- Segundo: rastreamento com DO de antebraço, usando o TS da OMS, R\$9.450,00; encaminhamentos corretos para DO axial, R\$14.100,00 e oito exames incorretos R\$1.200,00; o custo total seria de R\$24.750,00. Problema: 53 pacientes com desmineralização óssea na CL, não seriam diagnosticadas pelo p-DXA.
- Terceiro: rastreamento com DO de antebraço, usando a DMO dada pela curva ROC, R\$9.450,00; encaminhamentos corretos para DO axial, R\$19.950,00 e dezesseis exames incorretos R\$2.400,00; o custo total seria de R\$31.800,00. Contudo, consegue-se diminuir o problema colocado acima,

ou seja, 14 pacientes teriam desmineralização óssea na CL e não seriam diagnosticadas pelo p-DXA.

Apesar do limiar da DMO de antebraço ser mais acurado que o ponto de corte usual da OMS, ambos parecem não possuir eficiência, se pensarmos apenas em curto prazo, em direcionar corretamente pacientes para a realização da DO axial. Lembremos que, embora não se saiba a prevalência de desmineralização óssea e a incidência de fraturas vertebrais em mulheres cearenses, abaixo de 65 anos, saudáveis e na pós-menopausa, a probabilidade pré-teste de baixa massa óssea na CL foi elevada e o VPP e VPN, utilizando a DMO do antebraço, desejáveis. Então, se empregássemos as externalidades positivas descritas a pouco, em médio a longo prazo poderíamos observar mudanças nos indicadores de morbi-mortalidade por OPO.

Indubitavelmente, o TS da OMS permanece como o limiar densitométrico para basear o diagnóstico da OPO e o prognóstico das fraturas, particularmente em sítios de maior expressão clínica, visto que a DMO da CL ainda é a medida mais sensível para investigar os efeitos da idade, do hipoestrogenismo, de outras condições osteopenizantes e da terapêutica sobre o metabolismo trabecular, enquanto a DMO do quadril mantém a maior precisão e acurácia na predição do risco de fratura ali.

A despeito disso, é interessante expandir o potencial para diagnose dos densitômetros periféricos, porque esses equipamentos custam menos, ocupam pouco espaço físico, são simples de operar e, portanto, tornariam a investigação da desmineralização mais factível e menos iníqua para certas comunidades. E, se não for possível recalcular o TS pela DMO da população jovem, validar um limiar de baixa massa óssea, baseado na DMO da população onde será aplicado.

Nosso estudo de validação demonstrou que a utilização do TS da OMS comprometeu a habilidade da DO de antebraço para rastrear a baixa massa óssea na CL e no CF, enquanto a capacidade dessa mesma em selecionar correta e precocemente mulheres saudáveis e na pós-menopausa com maior propensão a desmineralização óssea axial e, portanto, necessidade maior de encaminhamento

para DO confirmatória, principalmente na CL, foi adequada quando se empregou a DMO, tanto do RD quanto do RUD.

Levando-se em conta que, qualquer pesquisa científica deveria ter um conteúdo original pautado por um rigor metodológico e traduzir, através de seus dados, não somente a significância estatística, mas sim a relevância clínica e, simultaneamente, aplicabilidade epidemiológica, acredita-se que todos esses objetivos foram alcançados no decurso dessa tese de doutoramento, que por se tratar de um estudo transversal, deverá ser seqüenciado pelo seguimento da atual amostra, incluindo as pacientes que, por alguma eventualidade, não puderam sofrer intervenção terapêutica e, portanto, o processo de desmineralização óssea estará sujeito apenas ao envelhecimento natural e ao efeito do hipoestrogenismo, para que se calcule a densidade de incidência de fraturas anualmente, em sítios periféricos e axiais e, *in continuum*, valide-se novos pontos de corte preditores do risco de fratura em coluna lombar e colo femoral, baseados na DMO de antebraço.

Nesse momento, apesar da consistência dos dados, recomenda-se apenas a reprodução de metodologia semelhante a do atual estudo na população geral, para o rastreamento da desmineralização óssea, principalmente na coluna lombar, além da avaliação do risco absoluto para fraturas por fragilidade óssea, utilizando a DMO de antebraço isolada, ou associada aos fatores de risco clínico-laboratoriais presentes.



## 6 CONCLUSÕES

- Apesar de manterem um nível razoável de acurácia, as densitometrias do rádio distal e do ultradistal, baseando-se no  $T\text{-Score} \leq -1,0$  DP mostraram-se mais específicas do que sensíveis em diagnosticar pacientes com desmineralização óssea na coluna lombar, ou seja, diante de uma densitometria óssea de antebraço normal, a probabilidade de uma paciente apresentar baixa massa óssea na coluna lombar, ainda é considerável.
- Embora sua acurácia tenha sido aceitável, as densitometrias do rádio distal e do ultradistal, utilizando o ponto de corte da OMS, não demonstraram desempenho desejável nem para o rastreamento nem para o diagnóstico da presença de desmineralização óssea no colo femoral.
- O emprego dos novos pontos de corte propostos pela curva ROC, a  $DMO \leq 0,488\text{g/cm}^2$  do rádio distal e a  $DMO \leq 0,388\text{g/cm}^2$  do rádio ultradistal, elevou a sensibilidade e a acurácia, e ajustou o restante dos indicadores, tornando a densitometria óssea de antebraço mais capaz para encaminhar pacientes que de fato necessitavam confirmar a presença de desmineralização óssea na coluna lombar.
- O uso da  $DMO \leq 0,463\text{g/cm}^2$  do RD e  $\leq 0,358\text{g/cm}^2$  do RUD, dadas pela curva ROC, não corrigiram a habilidade da densitometria óssea de antebraço para selecionar pacientes com mais chance de apresentarem desmineralização óssea no colo femoral, havendo mais custo do que benefício em direcionar pacientes para a realização da densitometria óssea axial.

- Em suma, os limiares da densidade mineral óssea, estabelecidos pela curva ROC, para os sítios do antebraço foram mais acurados do que o *T-Score* preconizado pela OMS, para o rastreamento da desmineralização óssea na coluna lombar das mulheres, entre 50 e 65 anos, saudáveis e na pós-menopausa, usuárias do Hospital Geral do Exército de Fortaleza.



## REFERÊNCIAS

ABRAHAMSEM, B. *et al.* Site of osteodensitometry in perimenopausal women: correlation and limits of agreement between anatomic regions. **J. Bone Miner. Res.**, Odense, v. 9, n. 12, p. 1471-1479, 1997.

PODENPHANT, J. *et al.* Iliac crest biopsy: an investigation on certain aspects of precision and accuracy. **Bone Miner.**, Copenhagen, v. 1, n. 4, p. 279-287, 1986.

ANIJAR, J. R. Densitometria óssea. In: SZEJNFELD, V. L. **Osteoporose: diagnóstico e tratamento**. 1. ed. São Paulo: Sarvier, 2000. cap. 20, p. 225-235.

ARAÚJO, D. V.; OLIVEIRA, J. H. A.; BRACCO, O. L. Custo da fratura osteoporótica do fêmur no Sistema Suplementar de Saúde Brasileiro. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 49, n. 6, p. 897-901, 2005.

AUGAT, P.; FUERST, T.; GENANT, H. K. Quantitative bone mineral assessment at the forearm: a review. **Osteoporos. Int.**, San Francisco, v. 8, p. 299-310, 1998.

BACON, W. E. *et al.* International comparison of hip fractures rates in 1988-89. **Osteoporos. Int.**, Hyattsville, v. 6, n. 1, p. 69-75, 1996.

BANDEIRA, F.; CARVALHO, E. F. Prevalência de Osteoporose e fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa atendidas em serviços de referência. **Rev. Bras. Epidemiol.**, Recife, v. 10, n. 1, p. 86-98, 2007.

BANDEIRA, F.; CARVALHO, E. F.; THEODÓSIO, C. Epidemiologia, genética e patogênese da Osteoporose. Em: BANDEIRA, F. *et al.* **Osteoporose**. 1. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2000. cap. 3, p. 31-50.

BARAN, D. T. *et al.* Diagnosis and management of Osteoporosis: guidelines for the utilization of bone densitometry. **Calcif. Tissue Int.**, Worcester, v. 61, n. 6, p. 433-440, 1997.

BARRETT-CONNOR, E. *et al.* Osteoporosis and fracture risk in women of different ethnic groups. **J. Bone Miner. Res.**, New York, v. 20, n. 2, p. 185-194, 2005.

BERG, A. O. Screening for Osteoporosis in postmenopausal women: recommendations and rationale from UPSTF. **Am. J. Nurs.**, Washington, v. 103, n. 1, p. 73-80, 2003.

BILEZIKIAN, J. *et al.* Conceitos recentes em densitometria óssea. Em: BANDEIRA, F. *et al.* **Osteoporose**. 1. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2000. cap. 7, p. 113-126.

BINKLEY, N. *et al.* Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2005 Position Development Conference. **J. Clin. Densitom.**, Madison, v. 9, n. 1, p. 4-14, 2006.

BLACK, D. J.; CUMMINGS, S. R.; MELTON III, L. J. Appendicular bone mineral and a woman's lifetime risk of hip fracture. **J. Bone Miner. Res.**, San Francisco, v. 7, n. 6, p. 639-646, 1992.

BLACK, D. M. *et al.* Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. **J. Bone Miner. Res.**, San Francisco, v. 14, n. 5, p. 821-828, 1999.

BLAKE, G. M. *et al.* A list of device-specific thresholds for the clinical interpretation of peripheral X-ray absorptiometry examinations. **Osteoporos. Int.**, London, v. 16, n. 12, p. 2149-2156, 2005.

BLAKE, G. E.; PATEL, R.; FOGELMAN, I. Peripheral or axial bone density measurements? **J. Clin. Densitom.**, London, v. 1, n. 1, p. 55-63, 1998.

BOSSUYT, P. M. *et al.* The STARD Statement for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy: explanation and elaboration. **Clin. Chem.**, Amsterdam, v. 49, n.1, p. 7-18, 2003.

BOUXSEIN, M. L.; PARKER, R. A.; GRENSPAN, S. L. Forearm bone mineral densitometry cannot be used to monitor response to Alendronate therapy in postmenopausal women. **Osteoporos. Int.**, Boston, v. 10, p. 505-509, 1999.

CADARETTE, S. M. *et al.* Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument assessment to facilitate selection of women for bone densitometry. **CMAJ**, Toronto, v. 162, n. 9, p. 1289-1294, 2000.

FAULKNER, K. G. Investigations of bone: densitometry. In: HOCHBERG, M. C. *et al.* **Rheumatology**. 3. ed. London: Mosby Elsevier, 2003. v. 2, cap. 195, p. 2067-2074.

CASTRO, C. H. M. Determinantes do pico de massa óssea. Em: SZEJNFELD, V. L. **Osteoporose: diagnóstico e tratamento**. 1. ed. São Paulo: Sarvier, 2000. cap. 8, p. 75-81.

CHEN, Y. T. *et al.* An approach for identifying postmenopausal women age 50-64 years at increased short-term risk for osteoporotic fracture. **Osteoporos. Int.**, New York, v. 18, n. 9, p. 1287-1296, 2007.

CHRISCHILLES, E.; SHIREMAN, T.; WALLACE, R. Costs and health effects of osteoporotic fractures. **Bone**, Iowa, v. 15, n. 4, p. 377-386, 1994.

CLOWES, J. A.; PEEL, N. F.; EASTELL, R. Device-specific thresholds to diagnose osteoporosis at the proximal femur: an approach to interpreting peripheral bone measurements in clinical practice. **Osteoporos. Int.**, Sheffield, v. 17, n. 9, p. 1293-1302, 2006.

CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE: Diagnosis, prophylaxis and treatment. **Am. J. Med.**, Ballerup, v. 94, p. 647-650, 1993.

COOPER, C. Epidemiology for Osteoporosis. **Osteoporos. Int.**, Southampton, v. 9, s. 2, p. 2-8, 1999.

COOPER, C.; CAMPION, G.; MELTON III, L. J. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. **Osteoporos. Int.**, Rochester, v. 2, n. 6, p. 285-289, 1992.

COSTA-PAIVA, L. *et al.* Prevalência de Osteoporose em mulheres na pós-menopausa e associação com fatores clínicos e reprodutivos. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Campinas, v. 25, n. 7, p. 507-512, 2003.

CUMMINGS, S. P. *et al.* Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. **Lancet**, San Francisco, v. 341, n. 8837, p. 72-75, 1993.

CUMMINGS, S. R.; MELTON III, L. J. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. **Lancet**, San Francisco, v. 18, n. 359, p. 1761-1767, 2002.

CUMMINGS, S. R. *et al.* Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporosis Fracture Research Group. **N. Engl. J. Med.**, San Francisco, v. 332, n. 12, p. 767-773, 1995.

DAMILAKIS, J. *et al.* Can radial bone mineral density and quantitative ultrasound measurements reduce the number of women who need axial density skeletal assessment? **Osteoporos. Int.**, Crete, v. 14, n. 8, p. 688-693, 2003.

DAVEY, D. A. Osteoporosis in clinical practice: bone densitometry and fracture risk. **S. Afr. Med. J.**, Cape Town, v. 88, n. 11, p. 1419-1423, 1998.

DUBEUX, L. S.; BEZERRA, L. C. A.; FREESE, E. A vigilância epidemiológica e a assistência às doenças crônicas não transmissíveis: uma reflexão sobre as ações básicas de saúde. In: FREESE, E. **Epidemiologia, políticas e determinantes das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil**. 1. ed. Recife: Ed. Universitária da UFPE, 2006. cap. 6, p. 121-138.

DUBOEU, F. *et al.* Cross-sectional and longitudinal assessment of pre- and postmenopausal bone loss with a portable forearm x-ray device: The Ofely Study. **Bone**, Lyon, v. 26, n. 2, p. 131-135, 2000.

EIS, S. R.; LEWIECKI, E. M. Densitometria periférica: aplicabilidade clínica e uso atual. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, Vitória, v. 50, n. 4, p. 596-602, 2006.

FAISAL-CURY, A.; ZACCHELLO, K. P. Osteoporose: prevalência e fatores de risco em mulheres de clínica privada maiores de 49 anos de idade. **Acta Ortop. Bras.**, São Paulo, v. 15, n. 3, p. 146-150, 2007.

FAULKNER, K. G. Bone densitometry: choosing the proper skeletal site to measure. **J. Clin. Densitom.**, Portland, v. 1, n. 3, p. 279-285, 1998.

FAULKNER, K. G. Investigations of bone: densitometry. In: HOCHBERG, M. C. *et al.* **Rheumatology**. 3. ed. London: Mosby Elsevier, 2003. v. 2, cap. 195, p. 2067-2074.

FAULKNER, K. G.; Von STETTEN, E.; MILLER, P. Discordance in patient classification using *T-Scores*. **J. Clin. Densitom.**, Portland, v. 2, n. 3, p. 343-350, 1999.

FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W. Diagnóstico. Em: FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W. **Epidemiologia Clínica: elementos essenciais**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. cap. 3, p. 56-81.

FOGELMAN, I. Screening for osteoporosis: no point until we have resolved issues about long term treatment. **BMJ**, London, v. 319, p. 1148-1149, 1999.

FONTENELE, S. M. A.; ANDRADE, L. E. A.; CICONELLI, R. M. Densitometria óssea do antebraço: o que sabemos sobre este método de rastreamento de densidade mineral óssea?. **Rev. Bras. Reumatol.**, Fortaleza, v. 43, s. 1, p. 34, 2003a.

FONTENELE, S. M. A. *et al.* A densitometria óssea do antebraço servirá para *screening* de massa óssea axial? In: CONGRESSO BRASILEIRO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DENSITOMETRIA CLÍNICA, 5., 2003, Rio de Janeiro. **Anais.** Rio de Janeiro: SBDens, 2003b. p. 41.

FONTENELE, S. M. A. *et al.* A densitometria óssea do antebraço servirá para *screening* de massa óssea axial? In: CONGRESSO BRASILEIRO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DENSITOMETRIA CLÍNICA, 5., 2003, Rio de Janeiro. **Anais.** Rio de Janeiro: SBDens, 2003c. p. 42.

FONTENELE, S. M. A. *et al.* Evaluation of forearm bone densitometry as a screening for axial bone demineralization in menopausal brazilian women. **J. Clin. Reumatol.**, Fortaleza, v. 12, n. 4, p. 32, 2006.

FONTENELE, S. M. A. *et al.* Validação da densitometria óssea em antebraço como método de rastreamento de desmineralização óssea axial. **Rev. Bras. Reumatol.**, Fortaleza, v. 45, s. 1, p. 14, 2005.

FRAZÃO, P.; NAVEIRA, M. Prevalência de Osteoporose: uma revisão crítica. **Rev. Bras. Epidemiol.**, Recife, v. 9, n. 2, p. 206-214, 2006.

FREESE, E.; FONTBONNE, A. Transição epidemiológica comparada: modernidade, precariedade e vulnerabilidade. In: FREESE, E. **Epidemiologia, políticas e determinantes das Doenças Crônicas não Transmissíveis no Brasil**. 1. ed. Recife: Ed. Universitária da UFPE, 2006. cap. 1, p. 17-46.

FRISOLI Jr., A. Osteoporose no idoso. In: SZEJNFELD, V. L. **Osteoporose: diagnóstico e tratamento**. 1. ed. São Paulo: Sarvier, 2000. cap. 13, p. 118-134.

GENANT, H. K. *et al.* Vertebral fractures in Osteoporosis: a new method for clinical assessment. **J. Clin. Densitom.**, San Francisco, v. 3, n. 3, p. 281-290, 2000.

GLÜER, C. C.; JERGAS, M.; HANS, D. Peripheral measurements techniques for the assessment of Osteoporosis. **Semin. Nucl. Méd.**, Kiev, v. 27, n. 3, p. 229-247, 1997.

GOLIGHER, J. E. Radiografia convencional na Osteoporose. Em: BANDEIRA, F. *et al.* **Osteoporose**. 1. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2000. cap. 6, p. 87-112.

GULLBERG, B.; JOHNELL, O.; KANIS, J. A. World-wide projections for hip fracture. **Osteoporos. Int.**, Malmö, v. 7, n. 5, p. 407-413, 1997.

GÜRLEK, A.; BAYRAKTAR, M.; ARIYÜREK, M. Inappropriate reference range for peak bone mineral density in dual-energy X-ray absorptiometry: implications for the interpretation of T-scores. **Osteoporos. Int.**, Ankara, v. 11, p. 809-813, 2000.

HEILMANN, P. *et al.* Measurement of forearm bone mineral density: comparison of precision of five different instruments. **Calcif. Tissue Int.**, Heidelberg, v. 62, n. 5, p. 383-387, 1998.

HENZELL, S. *et al.* Precision error of fan-beam dual x-ray absorptiometry scans at spine, hip and forearm. **J. Clin. Densitom.**, Perth, v. 3, n. 4, p. 359-364, 2000.

HODSMAN, A. B. Bone mineral density T-Scores: assessing the risk. **Clin. Invest. Med.**, London, v. 21, n. 2, p. 94-96, 1998.

HOLT, G. *et al.* Prevalence of osteoporotic bone mineral density at the hip in Britain differs substantially from the US over 50 years of age: implications for clinical densitometry. **Br. J. Rad.**, Cambridge, v. 75, p. 736-742, 2002.

IBGE. **Estatísticas do século XX**. Rio de Janeiro: Centro de Documentação e Disseminação de Informações, IBGE, 2003.

INTERNATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. **How fragile is her future?** Lyon, 2000.

IRWIG, L. M. *et al.* Evidence base of clinical diagnosis: designing studies to ensure that estimates of test accuracy are transferable. **BMJ**, Sidney, v. 324, p. 669-671, 2002.

JOHNELL, O.; KANIS, J. A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with of fractures. **Osteoporos. Int.**, Malmö, v. 17, n. 12, p. 1726-1733 2006.

JOHNELL, O. *et al.* The burden of hospitalized fractures on Sweden. **Osteoporos. Int.**, Malmö, v. 16, n. 2, p. 222-228, 2005.

JONES, T.; DAVIE, M. W. Bone mineral density at distal forearm can identify patients with osteoporosis at spine or femoral neck. **Br. J. Rheumatol.**, Oswestry, v. 37, n. 5, p. 539-543, 1998.

KALENDER, W. A. Effective dose values in bone mineral measurements by photon absorptiometry and computed tomography. **Osteoporos. Int.**, Erlangen, v. 2, n. 2, p. 82-87, 1992.

KANIS, J. A. Diagnosis of Osteoporosis and assessment of fracture risk. **Lancet**, Sheffield, v. 359, n. 9321, p. 1929-1936, 2002.

KANIS, J. A. *et al.* Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. **Osteoporos. Int.**, Sheffield, v. 7, n. 4, p. 390-406, 1997.

KANIS, J. A.; JOHNELL, O. Requirements for DXA for the management of Osteoporosis in Europe. **Osteoporos. Int.**, Sheffield, v. 16, n. 3, p. 229-238, 2005.

KANIS, J. A. *et al.* A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. **Bone**, Sheffield, v. 35, n. 2, p. 375-382, 2004.

KANIS, J.A. *et al.* The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. **Osteoporos. Int.**, Sheffield, v. 18, n. 8, p. 1033-1046, 2007.

KLOTZBUECHER, C. M. *et al.* Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. **J. Bone Miner. Res.**, Pennsylvania, v. 15, n. 4, p. 721-739, 2000.

KNOTTNERUS, J. A.; Van WEEL, C.; MURIS, J. W. M. Evidence base of clinical diagnosis: evaluation of diagnostic procedures. **BMJ**, Maastricht, v. 324, p. 477-480, 2002.

KOMATSU, R. S. *et al.* Incidência de fraturas do fêmur proximal em Marília, São Paulo, Brasil, 1994 e 1995. **Rev. Bras. Reumatol.**, Marília, v. 39, n. 6, p. 325-331, 1999.

KOWALSKI, S. C.; SZEJNFELD, V. L.; FERRAZ, M. B. Resource utilization in postmenopausal osteoporosis without incident fractures. **J. Rheumatol.**, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 938-942, 2004.

KOWALSKI, S. C.; SZEJNFELD, V. L.; FERRAZ, M. B. Utilização de recursos e custos em Osteoporose. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 47, n. 4, p. 352-357, 2001.

KRAEMER, D. F. *et al.* Economic comparison of diagnostic approaches for evaluating osteoporosis in older women. **Osteoporos. Int.**, Portland, v. 17, n. 1, p. 68-76, 2006.

LANE, N.; DEQUEKER, J.; MUNDY, G. R. Bone structure and function. In: HOCHBERG, M. C. *et al.* **Rheumatology**. 3. ed. London: Mosby Elsevier, 2003. v. 2, cap. 192, p. 2029-2041.

LANZILLOTTI, H. S. *et al.* Osteoporose em mulheres na pós-menopausa, cálcio dietético e outros fatores de risco. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 16, n. 2, p. 181-193, 2003.

LAURITZEN, J. B. *et al.* Radial and humeral fractures as predictors of subsequent hip, radial or humeral fractures in women, and their seasonal variation. **Osteoporos. Int.**, Hvidovre, v. 3, n. 3, p.133-137, 1993.

LIMA-COSTA, M. F. Epidemiologia do envelhecimento no Brasil. In: ROUQUAYROL, M. Z.; Almeida Filho, N. **Epidemiologia & Saúde**. 6. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. cap. 16, p. 499-514.

LINDSAY, R. *et al.* Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. **JAMA**, West Haverstraw, v. 285, n. 3, p. 320-323, 2001.

LIPPUNER, K. *et al.* Incidence and direct medical costs of hospitalizations due to osteoporotic fractures in Switzerland. **Osteoporos. Int.**, Berne, v. 7, n. 5, p. 414-425, 1997.

LOOKER, A. C. *et al.* Prevalence of low femoral bone mineral density in older US adults from NHANES III. **J. Bone Miner. Res.**, Hyattsville, v. 12, n. 11, p. 1761-1768, 1997.

LOOKER, A. C. *et al.* Update data on proximal femur bone mineral density levels of US adults. **Osteoporos. Int.**, Hyattsville, v. 8, n. 5, p. 468-489, 1998.

MARQUES-NETO, J. F.; LEDERMAN, R. **Osteoporose**: Brasil ano 2000. São Paulo: Limay, 1995. p. 9-131.

MARSHALL, D.; JOHNELL, O.; WEDEL, H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. **BMJ**, Gothenburg, v. 312, p. 1254-1259, 1996.

MARTIN, R. M. *et al.* Measurement of distal forearm bone mineral density: can different forearm segments be used interchangeably? **J. Clin. Densitom.**, West Point, v. 2, n. 4, p. 381-387, 1999.

MASUD, T.; FRANCIS, R. M. The increasing use of peripheral bone densitometry. **BMJ**, Nottingham, v. 321, p. 396-398, 2000.

MATOS, P. G. *et al.* Avaliação radiológica. In: SZEJNFELD, V. L. **Osteoporose: diagnóstico e tratamento**. 1. ed. Rio de Janeiro: Sarvier, 2000. cap. 19, p. 206-224.

MELTON III, L. J. *et al.* Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. **J. Bone Miner. Res.**, Rochester, v. 8, n. 10, p. 1227-1233, 1993.

MELTON III, L. J. *et al.* How many women have Osteoporosis? **J. Bone Miner. Res.**, Rochester, v. 20, n. 5, p. 886-892, 2005.

MELTON III, L. J.; EDDY, D. M.; JOHNSTON Jr., C. C. Screening for osteoporosis. **Annals of Internal Medicine**, Rochester, v. 112, p. 516-528, 1990.

MELTON III, L. J. *et al.* Cost-equivalence of different osteoporotic fractures. **Osteoporos Int**, Rochester, v. 14, n. 5, p. 383-388, 2003.

MELTON III, L. J.; RIGGS, B. L. Epidemiology and classification. In: HOCHBERG, M. C. *et al.* **Rheumatology**. 3. ed. London: Mosby Elsevier, 2003. v. 2, cap. 194, p. 2059-2066.

MELTON III, L. J. *et al.* Fractures attributable to Osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. **J. Bone Miner. Res.**, Rochester, v. 12, n. 1, p. 16-23, 1997.

MEUNIER, P. J. *et al.* Diagnosis and management of Osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. International Committee for Osteoporosis Clinical Guidelines. **Clin. Ther.**, Lyon, v. 21, n. 6, p. 1025-1044, 1999.

MILLER, P. D. *et al.* The challenges of peripheral bone density testing: which patients need additional central density skeletal measurements? The Scientific Advisory Board of the Bone Measurement Institute. **J. Clin. Densitom.**, New York, v. 1, n. 3, p. 211-217, 1998.

MILLER, P. D. *et al.* What are the standards by which bone mass measurement at peripheral skeletal sites should be used in the diagnosis of osteoporosis? **J. Clin. Densitom.**, New York, s. 5, p. 39-45, 2002.

MILLER, P. D. *et al.* Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. **J. Bone Miner. Res.**, New York, v. 17, n. 12, p. 2222-2230, 2002.

NAKAMURA, K. *et al.* Age and sex differences in the bone mineral density of the distal forearm based on health check-up data of 6343 Japanese. **Osteoporos. Int.**, Niigata, v. 11, p. 772-777, 2000.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. Consensus development panel on Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. **JAMA**, Chicago, v. 285, n. 6, p. 785-795, 2001.

NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. **America's bone health**: the state of osteoporosis and low bone mass in our nation. Washington, DC, 2002.

NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. Clinical indications for bone mass measurements: a report from the Scientific Advisory Board. **J. Bone Miner. Res.**, v. 4, s. 2, p. 1-28, 1989.

NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis, treatment and cost-effectiveness analysis. **Osteoporos Int**, Washington, DC, v. 8, s. 4, 3S-6S, 1998b.

NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. **Physician's guide to prevention and treatment of Osteoporosis**. Washington, DC, 1998a.

NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. **Pocket guide to prevention and treatment of Osteoporosis**. Washington, DC, 1999.

NATIONAL OSTEOPOROSIS SOCIETY. **Position statement on the use of peripheral x-ray absorptiometry in the management of Osteoporosis**. Bath, 2004.

NEVITT, M. C. Osteoporosis: epidemiology, pathology and pathogenesis. In: KLIPPEL, J. H. **Primer on the Rheumatic Diseases**. 12. ed. Atlanta: Arthritis Foundation, 2001. cap. 38, p. 511-517.

NOTELOVITZ, M. Introdução à Osteoporose. In: NOTELOVITZ, M. **Osteoporose: prevenção, diagnóstico e conduta**. 3. ed. Rio de Janeiro: EPUC, 2001a. cap. 1, p. 13-16.

NOTELOVITZ, M. Medindo a massa óssea. In: NOTELOVITZ, M. **Osteoporose: prevenção, diagnóstico e conduta**. 3. ed. Rio de Janeiro: EPUC, 2001b. cap. 5, p. 67-91.

OMURA, F. *et al.* Desenvolvimento e validação de instrumento para identificação de mulheres com baixa densidade óssea e fraturas por baixo impacto – *São Paulo Osteoporosis Risk Index (SAPORI)*. **Rev. Paulista Reum.**, São Paulo, v. 6, n. 4, p. 40, 2007.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal Osteoporosis**. Geneva: The WHO Study Group, 1994. (Technical Report Series, 843).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Prevention and management of Osteoporosis**. Geneva: The WHO Study Group, 2003. (Technical Report Series, 921).

OSTEOPOROSIS SOCIETY OF CANADA. Osteoporosis: a fact sheet. **The Osteoporosis Society of Canada**, 1995.

PATEL, R.; BLAKE, G. M.; FOGELMAN, I. An evaluation of the United Kingdom Osteoporosis Society position statement on the use of peripheral dual-energy X-ray absorptiometry. **Osteoporos. Int.**, London, v. 15, p. 497-504, 2004.

PEREIRA, R. M. R. Manifestações clínicas. In: SZEJNFELD, V. L. **Osteoporose: diagnóstico e tratamento**. 1. ed. São Paulo: Sarvier, 2000. cap. 10, p. 89-95.

PICARD, D. *et al.* Ability of peripheral DXA measurement to diagnose osteoporosis as assessed by central DXA measurement. **J. Clin. Densitom.**, Montreal, v. 7, n. 1, p. 111-118, 2004.

PINHEIRO, M. M. **Impacto dos Fatores de Risco e da Medida de Massa Óssea Sobre o Risco de Fratura por Osteoporose em Mulheres Caucásicas na pós-menopausa**. 2000. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Departamento de Reumatologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2000b.

PINHEIRO, M. M. Risco de quedas e fraturas. In: SZEJNFELD, V. L. **Osteoporose: diagnóstico e tratamento**. 1. ed. São Paulo: Sarvier, 2000a. cap. 17, p. 187-194.

PINHEIRO, M. M.; DANOWSKI, J.; SZJENFELD, V. L. *São Paulo Osteoporosis Study (SAPOS)*. **Rev. Bras. Reum.**, São Paulo, v. 46, s. 2, p. 41, 2006.

PINHEIRO, M. M. *et al.* Fatores clínicos de risco para fraturas por fragilidade óssea em mulheres e homens brasileiros: *the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS)*. **Rev. Paulista Reum.**, São Paulo, v. 6, n. 4, p. 29, 2007.

PINTO-NETO, A. M. *et al.* Consenso brasileiro de osteoporose. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 42, n. 6, p. 343-354, 2002.

POUILLÈS, J. M. *et al.* Ability of peripheral DXA measurements of the forearm to predict low axial bone mineral density at menopause. **Osteoporos. Int.**, Toulouse, v. 12, p. 71-76, 2001.

POUILLÈS, J. M. *et al.* Precision and sensitivity of dual-energy x-ray absorptiometry in spinal Osteoporosis. **J. Bone Miner. Res.**, Purpan, v. 6, n. 9, p. 997-1002, 1991.

POUILLÈS, J. M.; TREMOLLIÈRES, F.; RIBOT, C. Spine and femur densitometry at the menopause: are both sites necessary in the assessment of the risk of osteoporosis? **Calcif. Tissue Int.**, Purpan, v. 52, n. 5, p. 344-347, 1993.

RADOMINSKI, S. C. *et al.* **Projeto diretrizes: osteoporose em mulheres na pós-menopausa**. Brasília, DF: Associação Médica Brasileira: Conselho Federal de Medicina, 2002.

RAY, N. F. *et al.* Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. **J. Bone Miner. Res.**, Washington, v. 12, n. 1, p. 24-35, 1997.

RIBOT, C. *et al.* Assessment of the risk of postmenopausal Osteoporosis using clinical risk factors. **Clin. Endocrinol.**, Purpan, v. 36, n. 3, p. 225-228, 1992.

RIGGS, B. L.; MELTON III, L. J. The worldwide problem of Osteoporosis: insights afforded by epidemiology. **Bone**, Rochester, v. 17, s. 5, p. 505-511, 1995.

ROCHA, F. A. C.; RIBEIRO, A. R. Baixa incidência de fraturas do quadril associadas à Osteoporose, em Sobral-CE. **Rev. Bras. Reumatol.**, Sobral, v. 44, n. 4, p. 255-258, 2004.

ROSENTHALL, L. A crossover comparison of four peripheral bone-site measurements to identify central osteopenia and osteoporosis in women. **Int. Orthop.**, Montreal, v. 26, p. 328-333, 2002.

SANDERS, K. M. *et al.* Half the burden of fragility fractures in the community occur in women without osteoporosis. When is fracture prevention cost-effective? **Bone**, Melbourne, v. 38, p. 694-700, 2006.

SCHOTT, A. M. *et al.* Which screening strategy using BMD measurements would be most effective for hip fracture prevention in elderly women? A decision analysis based on a Markov model. **Osteoporos. Int.**, Lyon, v. 18, n. 2, p. 143-151, 2007.

SEDRINE, W. B. *et al.* Development and assessment of the Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS) to facilitate selection of women for bone densitometry. **Gynecol. Endocrinol.**, Montpellier, v. 16, p. 245-250, 2002.

SEDRINE, W. B. *et al.* Evaluation of the Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE) in a sample of white women from Belgium. **Bone**, Montpellier, v. 29, n. 4, p. 374-380, 2001.

SEDRINE, W. B. *et al.* Interest of a prescreening questionnaire to reduce the cost of bone densitometry. **Osteoporos. Int.**, Montpellier, v. 13, p. 434-442, 2002.

SEELEY, D. G. *et al.* Almost all fractures are osteoporotic. **J. Bone Miner. Res.**, San Francisco, v. 10, s. 1, p. 468, 1995.

SILVA, H. G. V. *et al.* Influence of obesity on bone density in postmenopausal women. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 6, p. 943-949, 2007.

SILVA Jr., J. B. *et al.* Doenças e Agravos Não-transmissíveis: bases epidemiológicas. In: ROUQUAYROL, M. Z.; ALMEIDA FILHO, N. **Epidemiologia & Saúde**. 6. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2003. cap. 10, p. 289-312.

SILVEIRA, V. A. L. *et al.* Incidência de fratura do quadril em área urbana do Nordeste brasileiro. **Cad. Saúde Pública**, Fortaleza, v. 21, n. 3, p. 907-912, 2005.

SIRIS, E. S. *et al.* BMD treatment thresholds: should we treat osteopenic women? **J. Bone Miner. Res.**, New York, v. 16, s. 1, p. 337, 2001.

SIRIS, E.S. *et al.* Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. **Arch. Int. Med.**, New York, v. 164, n. 10, p. 1108-1112, 2004.

SIRIS, E. S. *et al.* Design of NORA, the National Osteoporosis Risk Assessment Program: a longitudinal US registry of postmenopausal women. **Osteoporos. Int.**, New York, v. 8, s. 1, p. 62-69, 1998.

SIRIS, E. S. *et al.* Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. **JAMA**, New York, v. 286, n. 22, p. 2815-2822, 2001.

SIRIS, E. S. *et al.* Predictive value of low BMD for 1-year fracture outcomes is similar for postmenopausal women ages 50-64 and 65 and older: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. **J. Bone Miner. Res.**, New York, v. 19, n. 8, p. 1215-1220, 2004.

SIRIS, E. S. *et al.* The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). **Osteoporos. Int.**, New York, v. 17, n. 4, p. 565-574, 2006.

SLEMENDA, C. W. *et al.* Predictors of bone mass in perimenopausal women. A prospective study of clinical data using photon absorptiometry. **Ann. Intern. Med.**, Indianapolis, v. 112, n. 2, p. 96-101, 1990.

SORNAY-RENDU, E. S. *et al.* Identification of osteopenic women at high risk of fractures: the Ofely Study. **J. Bone Miner. Res.**, Lyon, v. 20, n. 10, p. 1813-1819, 2005.

SORNAY-RENDU, E. S. *et al.* Rate of forearm bone loss is associated with an increased risk of fracture independently of bone mass in postmenopausal women. **J. Bone Miner. Res.**, Lyon, v. 20, n. 11, p. 1929-1935, 2005.

STEIGER, P. *et al.* Spinal bone mineral density measured with quantitative CT: effect of region of interest, vertebral level and technique. **Radiology**, San Francisco, v. 175, n. 2, p. 537-543, 1990.

STURTRIDGE, W.; LENTLE, B.; HANLEY, D. A. Prevention and management of Osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. **CMAJ**, Toronto, v. 155, n. 7, p. 924-929, 1996.

SUMAN, V. J. *et al.* A nomogram for predicting lifetime hip fracture risk from radius bone mineral density and age. **Bone**, Rochester, v. 14, n. 6, p. 843-846, 1993.

SZEJNFELD, V. L. Composição e organização do osso. Em: SZEJNFELD, V. L. **Osteoporose: diagnóstico e tratamento**. 1. ed. São Paulo: Sarvier, 2000a. cap. 1, p. 3-19.

SZEJNFELD, V. L. Epidemiologia da Osteoporose e fraturas. Em: SZEJNFELD, V. L. **Osteoporose: diagnóstico e tratamento**. 1. ed. São Paulo: Sarvier, 2000c. cap. 7, p. 63-74.

SZEJNFELD, V. L. Remodelação óssea. Em: SZEJNFELD, V. L. **Osteoporose: diagnóstico e tratamento**. 1. ed. São Paulo: Sarvier, 2000b. cap. 2, p. 20-29.

TAECHAKRAICHANA, N. *et al.* Postmenopausal osteoporosis: what is the real magnitude of the problem in the Thai population? **J. Med. Assoc. Thai.**, Bangkok, v. 81, n. 6, p. 397-401, 1998.

TENENHOUSE, A. *et al.* Estimation of the prevalence of low bone density in canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMOS). **Osteoporos. Int.**, Montreal, v. 11, n. 10, p. 897-904, 2000.

TORRES, R. *et al.* Prevalência de Osteoporose em 1441 mulheres encaminhadas para determinação da densidade óssea. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, Recife, v. 42, p. 182, 1998.

TRIVITAYARATANA, W.; TRIVITAYARATANA, P. The accuracy of bone mineral density at distal radius on non-forearm osteoporosis identification. **J. Med. Assoc. Thai.**, Bangkok, v. 84, n. 4, p. 566-571, 2001.

UNGAR, W. J. *et al.* The canadian SCORE™ questionnaire: optimizing the use of technology for low bone density assessment. **J. Clin. Densitom.**, Toronto, v. 3, n. 3, p. 269-280, 2000.

VARNEY, L. F. *et al.* Classification of osteoporosis and osteopenia in postmenopausal women is dependent on site-specific analysis. **J. Clin. Densitom.**, Pittsburgh, v. 2, n.3, p. 275-283, 1999.

VOLKMANN, L.; CASTRO, J. A. S. Incidência das fraturas proximais de fêmur em Porto Alegre no ano de 1992. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, Porto Alegre, v. 42, n. 5, p. 1138, 1998.

WASNICH, R. D. Consensus and the T-Score fallacy. **Clin. Rheumatol.**, Honolulu, v. 16, n. 4, p. 337-339, 1997.

XU, X. *et al.* Forearm bone mineral density in chinese women: a community-based study. **J. Clin. Dens.**, Anhui, v. 1, n. 2, p. 153-156, 1998.

ZANETTE, E. *et al.* Avaliação do diagnóstico densitométrico de Osteoporose/Osteopenia conforme o sítio ósseo. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Leopoldo, v. 47, n. 1, p. 30-36, 2003.

ZERBINI, C. A. F. *et al.* Densitometria Clínica – Posições Oficiais 2006. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 47, n.1, p. 25-33, 2007.



## APÊNDICES

### Apêndice A – Lista de *Sites* Consultados

- |  |  |
|--|--|
| <a href="http://www.niams.nih.gov">www.niams.nih.gov</a>   | - National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Disease of National Institute of Health (NIAMS/NIH) |
| <a href="http://www.iofbonehealth.org">www.iofbonehealth.org</a>   | - International Osteoporosis Foundation (IOF)  |
| <a href="http://www.nof.org">www.nof.org</a>   | - National Osteoporosis Foundation (NOF)   |
| <a href="http://www.sobrao.com.br">www.sobrao.com.br</a>   | - Sociedade Brasileira de Osteoporose (SOBRAO)   |
| <a href="http://www.who.int">www.who.int</a>   | - World Health Organization (WHO)  |
| <a href="http://www.saude.gov.br/susdeaz">www.saude.gov.br/susdeaz</a>   | - Sistema Único de Saúde (SUS)   |
| <a href="http://www.cdc.gov/nhcs/about/major/nhanes/datalink.htm">www.cdc.gov/nhcs/about/major/nhanes/datalink.htm</a> | - Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)  |
| <a href="http://www.iscd.org">www.iscd.org</a>   | - International Society for Clinical Densitometry (ISCD)   |
| <a href="http://www.ibge.gov.br">www.ibge.gov.br</a>   | - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)   |
| <a href="http://www.osteoporosis.ca">www.osteoporosis.ca</a>   | - Osteoporosis Society of Canada   |
| <a href="http://www.nos.org">www.nos.org</a>   | - National Osteoporosis Society (NOS)  |
| <a href="http://www.preventiveservices.ahrq.gov">www.preventiveservices.ahrq.gov</a>                                   | - US Preventive Services Task Force (USPSTF)   |
| <a href="http://www.reumatologia.com.br">www.reumatologia.com.br</a>   | - Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR)   |
| <a href="http://www.sbdens.org.br">www.sbdens.org.br</a>   | - Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens)   |

**Apêndice B – Figura 1.4**

Figura 1.4 – Utilização do DXA de antebraço, modelo DTX-200, pertencente ao HGeF.  
Fonte: Fontenele *et al.* (2003a).

## Apêndice C – Figuras 1.5, 1.6, 1.7 e 1.8

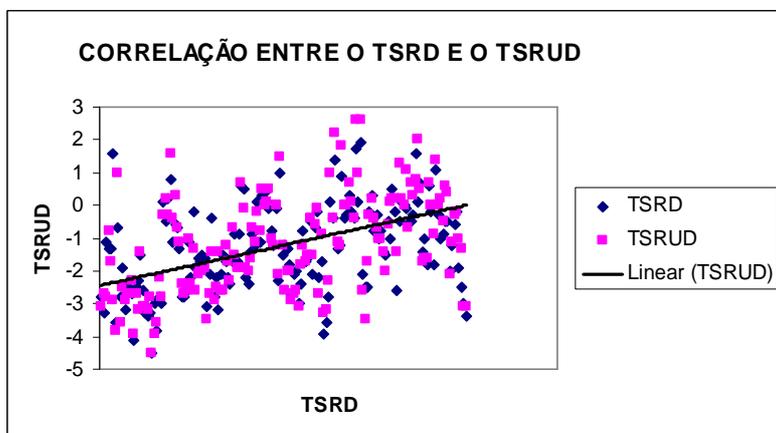


Figura 1.5 – Correlação linear de Pearson entre os *T-Score* do rádio distal e do rádio ultradistal de 160 mulheres, na pós-menopausa.

Fonte: Fontenele *et al.* (2003a).

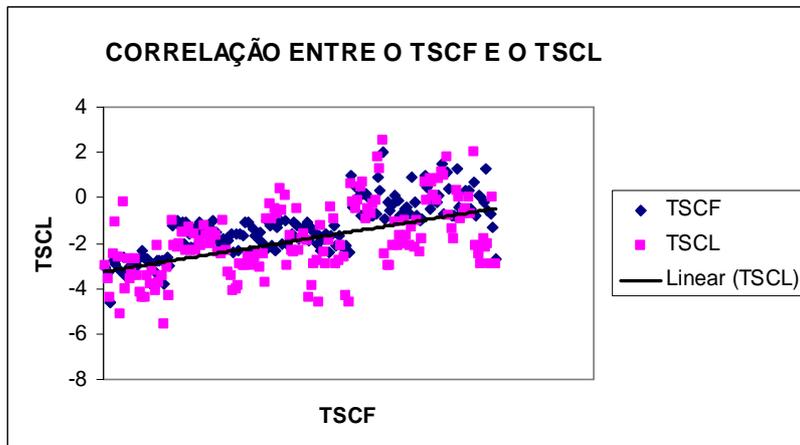


Figura 1.6 – Correlação linear de Pearson entre os *T-Score* da coluna lombar e do colo femoral de 160 mulheres, na pós-menopausa.

Fonte: Fontenele *et al.* (2003a).

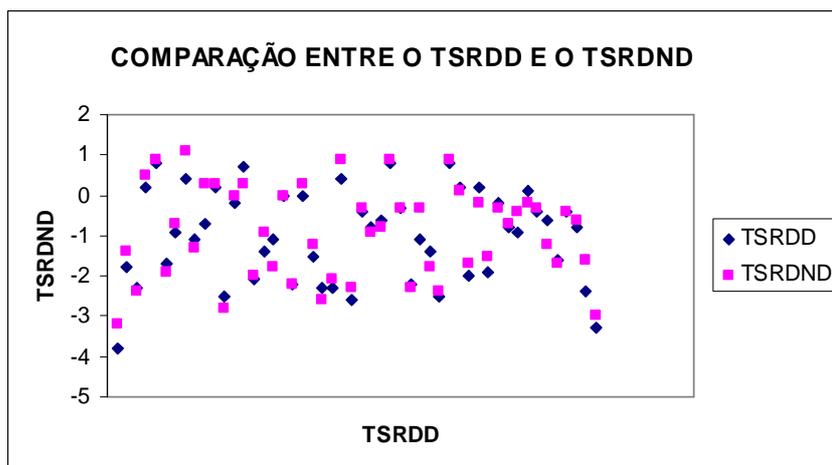


Figura 1.7 – Análise comparativa entre os *T-Score* do rádio distal dominante e não-dominante de 160 mulheres, na pós-menopausa.

Fonte: Fontenele *et al.* (2003a).

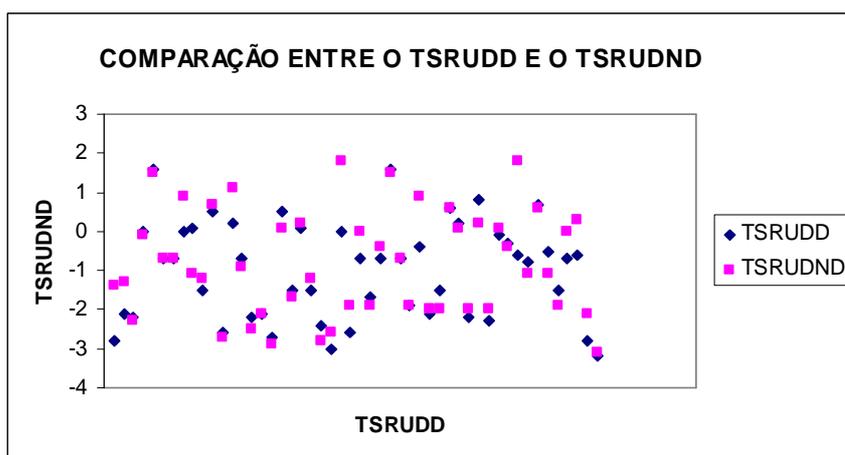


Figura 1.8 – Análise comparativa entre os *T-Score* do rádio ultradistal dominante e não-dominante de 160 mulheres, na pós-menopausa.

Fonte: Fontenele *et al.* (2003a).

### Apêndice D – Tabelas 1.9, 1.10, 1.11 e 1.12

Tabela 1.9 – Correlação linear de Pearson entre os *T-Score* de sítios periféricos e axiais de 200 mulheres, na pós-menopausa, segundo os critérios da OMS.

<b>Sítio</b>	<b>T-Score</b>	<b>Normalidade (&gt; -1,0 DP)</b>	<b>Osteopenia (≤ -1,0 a -2,5 DP)</b>	<b>Osteoporose (≤ -2,5 DP)</b>
Rádio Distal/ Colo Femoral		0,558	0,305	0,074
Rádio Ultradistal/ Coluna Lombar		0,521	0,095	0,470

Fonte: Fontenele *et al.* (2003b).

Tabela 1.10 – Correlação linear de Pearson entre os *T-Score* de sítios periféricos e axiais de 200 mulheres, na pós-menopausa, conforme a faixa etária.

<b>Tipo de Osteoporose</b>	<b>Faixa Etária</b>	<b>RD X CF</b>	<b>RUD X CL</b>
Peri-menopausa	55 a 64 anos	0,573	0,746
Alta Remodelação	55 a 64 anos	0,575	0,678
Misto	65 a 74 anos	0,565	0,779
Baixa Remodelação	≥ 75 anos	0,691	0,633

Fonte: Fontenele *et al.* (2003c).

Tabela 1.11 – Validação diagnóstica da densitometria óssea do antebraço, para o rastreamento de osteoporose ( $TS \leq -2,5 DP$ ) em sítios axiais de 200 mulheres, a partir da menopausa.

<b>Validação diagnóstica</b>	<b>SEN</b>	<b>ESP</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>ACU</b>
<b>Padrão-ouro/Novo teste</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>
Colo Femoral/ Rádio Distal	96,4	91,1	87,1	97,6	93,2
Coluna Lombar/ Rádio Distal	81,6	97,6	97,6	81,6	88,9
Colo Femoral/ Rádio Ultradistal	93,5	95,7	93,5	95,7	94,8
Coluna Lombar/ Rádio Ultradistal	86,5	97,7	97,8	86	91,7

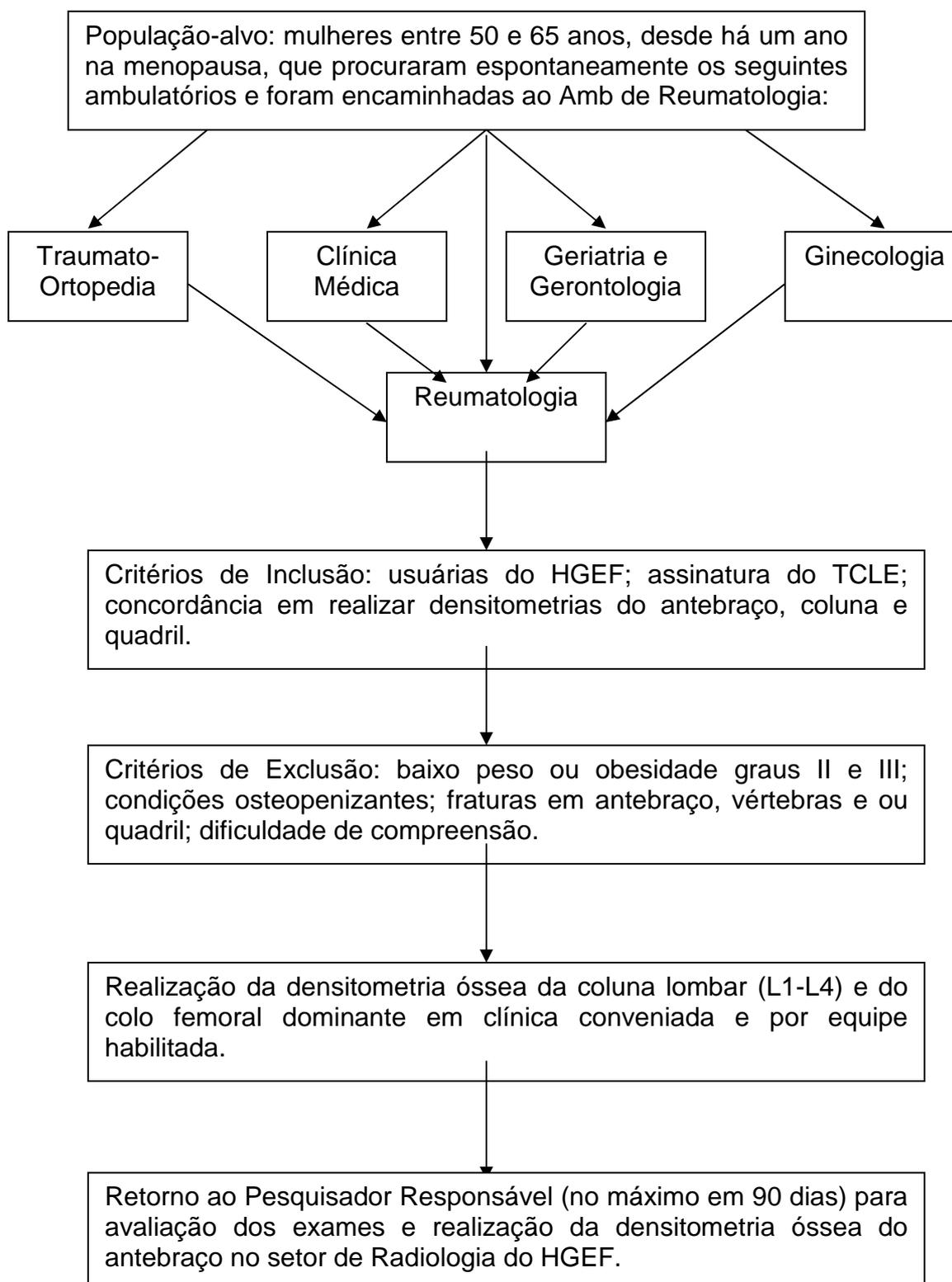
Fonte: Fontenele *et al.* (2005).

Tabela 1.12 – Validação diagnóstica da densitometria óssea do antebraço, para o rastreamento de desmineralização óssea ( $TS \leq -1,0 DP$ ) em sítios axiais de 200 mulheres, a partir da menopausa.

<b>Validação diagnóstica</b>	<b>SEN</b>	<b>ESP</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>ACU</b>
<b>Padrão-ouro/Novo teste</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>
Colo Femoral/ Rádio Distal	74,6	65,2	81,3	55,8	71,5
Coluna Lombar/ Rádio Distal	77,2	78,4	91,3	42,1	77,5
Colo Femoral/ Rádio Ultradistal	76,9	66,7	92,4	58,7	73,5
Coluna Lombar/ Rádio Ultradistal	78,5	84,3	93,6	57,3	80

Fonte: Fontenele *et al.* (2006).

## Apêndice E – Fluxograma de Atividades



## Apêndice F -Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, \_\_\_\_\_,  
estou sendo convidada a participar dessa Tese de Doutorado, porque tenho entre 50 e 65 anos, e apesar de não possuir nenhuma outra condição clínica que leve a osteoporose e, como estou na menopausa há um ano e, nunca tomei qualquer medicação para evitá-la ou tratá-la, a não ser cálcio e vitamina D, pode ser que eu tenha algum grau de descalcificação nos ossos.

Estou sendo informada que, o objetivo desse estudo científico é avaliar se a densitometria óssea do antebraço pode servir para rastrear a perda de massa óssea na coluna lombar e no colo do fêmur e, caso aceite participar, deverei assinar no local indicado, e responder sozinha a perguntas sobre fatores de risco para osteoporose e fratura; colher exames de cálcio e de hormônios no sangue e na urina. Se ficar comprovado que eu não tenho problema de saúde que cause osteoporose, além da menopausa, realizarei uma densitometria óssea central e periférica.

Estou sendo informada que este estudo foi liberado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio e que, mesmo os resultados tornando-se públicos, meu nome nunca será utilizado; que não existe nenhum risco de vida; que poderei ficar com os resultados dos exames; que não receberei recompensa pela minha participação, mas que também não terei nenhum gasto; e, como minha participação é voluntária, posso abandonar esse estudo a qualquer momento, sem que isso resulte em perda dos meus direitos neste hospital.

FORTALEZA, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_



\_\_\_\_\_  
NOME DO PACIENTE:

\_\_\_\_\_  
ASSINATURA DO PACIENTE:

\_\_\_\_\_  
NOME DA TESTEMUNHA

\_\_\_\_\_  
ASSINATURA DA TESTEMUNHA

\_\_\_\_\_  
NOME DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

\_\_\_\_\_  
ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Investigadora Principal: Dra. Sheila Fontenele – Médica Assistente em Reumatologista do HUWC.

R. Oito de Setembro, 1130, Apto. 704 – Varjota, Fortaleza, Ceará.

Fone: 9998-8129, 3226-4587, e-mail: [nilfort@uol.com.br](mailto:nilfort@uol.com.br).

Orientadores: Dr. Eduardo Freese, Dr. Wayner de Sousa e Dra. Cynthia Braga.

Unidade: Hospital Militar do Exército – Av. Desembargador Moreira, s/n, Aldeota,

Fone do Comitê de ética e Pesquisa: 4009-8338. Horário de funcionamento: 8:00-11:00h.

## Apêndice G – Figura 3.1



Figura 3.1 – Calibração diária por *phantom* do DXA de antebraço, modelo DTX-200, pertencente ao HGeF.  
 Fonte: Fontenele *et al.* (2003a).

### Apêndice H – Tabela 3.1

Tabela 3.1 – Definição, classificação e valores das variáveis envolvidas no estudo.

<b>Tipo de Variável</b>	<b>Definição</b>	<b>Classificação</b>	<b>Valores</b>
Idade Biológica	Idade biológica, em anos	Contínua	50 a 65
Idade da Menopausa	Idade da última menstruação, em anos	Contínua	34 a 56
Tempo de Menopausa	Tempo desde a última menstruação até a entrada no estudo, em anos	Contínua	1 a 31
Peso	Peso, em quilogramas	Contínua	42 a 89
Altura	Altura, em metros e centímetros	Contínua	1,43 a 1,71
IMC	Índice de massa corpórea, em kg/m <sup>2</sup>	Contínua	19,05 a 34,89
DMORD	Densidade mineral óssea do rádio distal, em g/cm <sup>2</sup>	Contínua	0,240 a 0,608
TSRD	T-Score do rádio distal, em DP abaixo da média de DMO de adultos jovens	Ordinal	-4,3 a 2,0
CTSRD	Classificação do TS, segundo a OMS	Ordinal	1 – $\geq -0,9DP$ 2 – $\leq -1,0DP$ a $-2,4DP$ 3 – $\leq -2,5DP$
CTSRD_A	Classificação do TS, adaptado para o estudo	Ordinal	1 – $\geq -0,9DP$ 2 – $\leq -1,0DP$
DMORUD	Densidade mineral óssea do rádio ultradistal, em g/cm <sup>2</sup>	Contínua	0,206 a 0,524
TSRUD	T-Score do rádio ultradistal, em DP abaixo da média da DMO de adultos jovens	Ordinal	-3,5 a 3,2
CTSRUD	Classificação do TS, segundo a OMS	Ordinal	1 – $\geq -0,9DP$ 2 – $\leq -1,0DP$ a $-2,4DP$ 3 – $\leq -2,5DP$
CTSRUD_A	Classificação do TS, adaptado para o estudo	Ordinal	1 – $\geq -0,9DP$ 2 – $\leq -1,0DP$
DMOCL	Densidade mineral óssea da coluna lombar, em g/cm <sup>2</sup>	Contínua	0,588 a 1,608
TSCL	T-Score da coluna lombar, em DP abaixo da média da DMO de adultos jovens	Contínua	-5,1 a 3,4
CTSCL	Classificação do TS, segundo a OMS	Ordinal	1 – $\geq -0,9DP$ 2 – $\leq -1,0DP$ a $-2,4DP$ 3 – $\leq -2,5DP$
CTSCL_A	Classificação do TS, adaptado para o estudo	Ordinal	1 – $\geq -0,9DP$ 2 – $\leq -1,0DP$
DMOCF	Densidade mineral óssea do colo femoral, em g/cm <sup>2</sup>	Contínua	0,588 a 1,608
TSCF	T-Score do colo femoral, em DP abaixo da média da DMO de adultos jovens	Contínua	-5,1 a 3,4

CTSCF	Classificação do TS, segundo a OMS	Ordinal	1 – $\geq -0,9DP$ 2 – $\leq -1,0DP$ a $-2,4DP$ 3 – $\leq -2,5DP$
CTSCF_A	Classificação do TS, adaptado para o estudo	Ordinal	1 – $\geq -0,9DP$ 2 – $\leq -1,0DP$



## ANEXOS

### Anexo A - Quadro 1.1

<p>Osteoporose Primária</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Osteoporose Juvenil Idiopática</li> <li>Osteoporose Idiopática em Adulto-jovem</li> <li>Osteoporose Involucional <ul style="list-style-type: none"> <li>Tipo I ou Pós-menopausa</li> <li>Tipo II ou Senil</li> </ul> </li> </ul>
<p>Osteoporose Secundária</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Doenças Endócrinas <ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de Cushing</li> <li>Hiperparatireoidismo</li> <li>Hipertireoidismo</li> <li>Hipogonadismo</li> </ul> </li> <li>Síndrome de Má Absorção</li> <li>Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica</li> <li>Doença Neurológica Crônica</li> <li>Artrite Reumatóide</li> <li>Neoplasias</li> <li>Doenças Hereditárias do Tecido Conjuntivo <ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de Ehlers-Danlos</li> <li>Homocistinúria</li> <li>Síndrome de Marfan</li> <li>Osteogênese <i>Imperfecta</i></li> </ul> </li> </ul>

Quadro 1.1 – Classificação da osteoporose generalizada.  
Fonte: Melton III e Riggs (2003).

## Anexo B – Tabela 1.1

Tabela 1.1 – Caracterização dos tipos principais da Osteoporose involucional.

<b>Características</b>	<b>Tipo I</b>	<b>Tipo II</b>
Idade	51-75 anos	> 70 anos
Sexo F:M	6:1	2:1
Sítio de Perda Óssea	Principalmente trabecular	Trabecular e cortical
Velocidade de Perda Óssea	Acelerada	Não-acelerada
Sítios de Fratura	Vertebral e rádio distal	Vértebras e quadril
Paratormônio	Diminuído	Aumentado
Absorção de Cálcio	Diminuído	Diminuído
Efeito do Hipoestrogenismo	Principalmente esquelético	Principalmente extra-esquelético
Principais Causas	Menopausa associada a fator de predisposição individual	Fatores relacionados ao envelhecimento

Fonte: Melton III e Riggs (2003).

**Anexo C – Quadro 1.2**

<b>Não-modificáveis</b> Sexo Feminino Raça Branca ou Asiática Constituição Corpórea Diminuta Envelhecimento Menarca Tardia e Menopausa Precoce Antecedentes Pessoais e Familiares de Fratura por Osteoporose Genótipo do VDR/ COLIA-1 Geometria Femoral Fatores Intrínsecos para Quedas em Idosos
<b>Modificáveis</b> Baixa Densidade Mineral Óssea Baixo Peso Corporal (IMC < 19kg/m <sup>2</sup> ) Amenorréia na Pré-menopausa ou Nuliparidade Sedentarismo e Imobilização Prolongada Condições Osteopenizantes Associadas Tabagismo e Alcoolismo Baixa Ingestão de Cálcio e Vitamina D Alta Ingestão de Cafeína, Proteína, Sódio e Fosfato Fatores Extrínsecos para Quedas em Idosos

Quadro 1.2 – Fatores de risco para desmineralização óssea e fraturas.

Fonte: Pinto-Neto *et al.* (2002).

## Anexo D – Tabela 1.2

Tabela 1.2 – Revisão sistemática sobre a prevalência da Osteoporose pelo DXA de coluna lombar e colo femoral.

<b>Autor/ Ano</b>	<b>População do Estudo</b>	<b>Percentual (IC 95%)</b>
O'Neill/ 1996	Multicêntrico. Base populacional. 15.570 H/M, 50-79 anos.	M 12% (6-21) H 12% (8-20)
Looker/ 1997	NHANES III. 3.090 H/ 3.311 M, ≥ 50 anos.	M 16% (14-18) H 4% (3-5)
Haddock/ 1997	57 M, s/ fatores de risco: 50-59 anos (1 - 33), 60-69 anos (2 - 24), base hospitalar.	CL 12% (2 – 29) CF 9% (1–3/2–17)
Smeets- Goevaers/ 1998	5.896 M, 46-54 (73% da população residente).	CL 4% Pré-MP 0,4% Pós-MP 13%
Tenenhouse/ 2000	Aninhado em coorte. 10.061 H/M, ≥ 25 anos.	M CL 12%/CF 8% H CL 3%/CF 5%
Curiel/ 2000	1.305 M, de 20-80 anos.	50-59 CL 9%/CF 1% 60-69 CL 24%/CF 5% 70-79 CL40%/CF24%
AMMOM/ 2000	Multicêntrico. Serviço privado. 3.396 M, de 20-90 anos.	Global 20%
Zerbini/ 2000	288 maridos de M, em unidade hospitalar.	H ≥ 50a 0%
Cons- Molina/ 2000	Multicêntrico. 181 M, ≥ 50 anos (idade média 62,4 ± 9 anos).	CL 31% CF 12%
Filip/ 2001	503 M, de 30-79 anos. Subgrupos: urbano (1 – 282), rural (2 – 221).	≤ 45 0% > 45-55 6% ≥ 55 18,5%
Fitt/ 2001	Base hospitalar. 335 M, ≥ 50 anos (idade média 63 anos).	Global 24%
Holt/ 2002	Base populacional. 7.426 H/M, 50-80 anos.	M 65a CF 8% (2-11) H 65a CF 1,2%
Ponce/ 2002	População indígena. 95 M assintomáticas, de clubes da terceira idade.	CL 57% CF 7,4%
Shilbayeh/ 2003	200 M de serviços público-privado. 200 M recrutadas aleatoriamente.	50-59 CF 12%

Kulleberg/ 2003	251 M, de clínicas particulares (idade média 62 ± 14,5 anos).	CL 30% CF 22%
Zanette/ 2003	810 laudos DO de H/M.	< 50a CL 5%/CF 4% ≥ 50a CL 30%/CF 14%
Costa- Paiva/ 2003	473 prontuários médicos de M na pós-menopausa (idade média 54 ± 7,1 anos).	CL 15% CF 4%
Yang/ 2004	DO de CL de 4.689 M e de CF de 3.529 M.	50-59 CL 7%/CF 5% 60-69 CL 14%/CF 11% 70-79 CL 14%/CF 17% ≥ 80a CL 16%/CF 24%
Baheiral/ 2005	90 M iranianas, de centros comunitários australianos (idade média 48,5 ± 8,5 anos).	Pré-MP CL 12%/CF 2% Pós-MP CL 24%/CF 5%

Fonte: Frazão e Naveira (2006).

## Anexo E – Tabela 1.3

Tabela 1.3 – Comparação das técnicas de medida de massa óssea, em vários sítios esqueléticos.

Técnica	Sítio Ósseo	Radiação	Dose (µSv)	Erro de Precisão (%)	Erro de Acurácia (%)	Duração (min)	Custo (US\$)				
SPA	RD	$I^{125}$	< 1	1-2	2-5	5-15	75 a				
	RUD						150				
DPA	Calcâneo	$Gd^{153}$	5	2-4	5-10	15-30	150 a				
	CL						3	3-5	5-10	15-30	200
	CF						3	2-3	1-2	35-60	
DXA	Corpo Total	R-X	1	1-1,5	5-8	3-8	150 a				
	CL em AP		3	2-3	5-10	12-20	200				
	CL Lateral		1	1,5-3	5-8	2-6					
	CF		< 1	1	5	3-5					
	Corpo Total		3	1	3	10-20	50				
QCT	Antebraço	R-X	50	2-4	5-10	10-20	150 a				
	CL Trab		1	1-2	2-8	5-10	250				
	RUD Trab										

Fonte: Notelovitz (2001b) e Organização Mundial da Saúde (2003).

### Anexo F – Quadro 1.3

<p>Mulheres com idade igual ou superior a 65 anos. Homens com idade igual ou superior a 70 anos.</p>
<p>Mulheres na pós-menopausa, abaixo de 65 anos, e homens, entre 50 a 70 anos, com um dos seguintes fatores de risco:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Antecedentes pessoais de fratura por fragilidade após os 40 anos;</li> <li>Parentes em primeiro grau com OPO ou fratura documentadas;</li> <li>Mulheres com IMC abaixo de 19kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>MP antes de 45 anos ou hipogonadismo crônico;</li> <li>Uso de corticosteróides, dose ≥ 7,5mg/dia/90dias ou Síndrome Cushing;</li> <li>Hiperparatireoidismo;</li> <li>Uso prolongado de anticonvulsivantes;</li> <li>Síndrome de má absorção crônica ou desnutrição;</li> <li>Quimioterapia com sobrevida até cinco anos;</li> <li>Diminuição documentada da altura ou hipercifose após a MP;</li> <li>Outra condição associada à perda de massa óssea;</li> <li>Uso de outros medicamentos associados à perda de massa óssea;</li> <li>Indivíduos que são considerados para o tratamento de OPO;</li> <li>Monitoramento da eficácia do tratamento.</li> </ul>
<p>Mulheres na pós-menopausa, abaixo de 65 anos, e homens, entre 50 a 70 anos, com dois ou mais dos fatores de risco abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tabagismo;</li> <li>Hipertireoidismo;</li> <li>Baixa ingestão de cálcio;</li> <li>Alcoolismo.</li> </ul>

Quadro 1.3 – Indicações para a realização da densitometria óssea axial.

Fonte: Pinto-Neto *et al.* (2002).

## **Anexo G – Sumário das Posições Oficiais da *International Society for Clinical Densitometry***

1. Base de dados de referência para o *T-Score*:
  - Deverá ser utilizada a base de dados de normalidade do fabricante para mulheres caucasianas e não ajustar para a etnia.
  - A base de dados NHANES III deve ser utilizada para o CF.
2. Diagnóstico densitométrico axial:
  - A referência da OMS para o diagnóstico da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, acima de 50 anos é o  $TS \leq -2,5 DP$  no CF, embora também possa ser empregada na CL e no RD, para a mesma finalidade.
  - A CL e o CF devem ser bem avaliados em todos os pacientes, para descartar ou confirmar o diagnóstico de osteoporose.
3. Regiões de interesse na coluna lombar e no fêmur proximal:
  - Para o cálculo da DMO e do TS devem ser utilizadas preferencialmente todas as vértebras do segmento L1-L4, excetuando-se vértebras afetadas por alterações morfo-estruturais ou artefatos (no máximo duas).
  - Pode ser mensurado qualquer um dos fêmures, mas o TS mais baixo no CF ou fêmur total deve conduzir o diagnóstico.
4. Avaliação da precisão:
  - Cada serviço deve determinar seu próprio erro de precisão e calcular a Mínima Variação Significante.
  - Cada operador deve realizar um estudo de precisão *in vivo*, envolvendo três medidas em quinze pacientes usuários da clínica, desde que assinem um TCLE, re-posicionando-os entre as aquisições.
  - Os coeficientes de variação aceitáveis para um operador, são: CL 1,9%, fêmur total 1,8% e CF 2,5%.

Fonte: Binkley *et al.* (2006).

## Anexo H – Figura 1.1

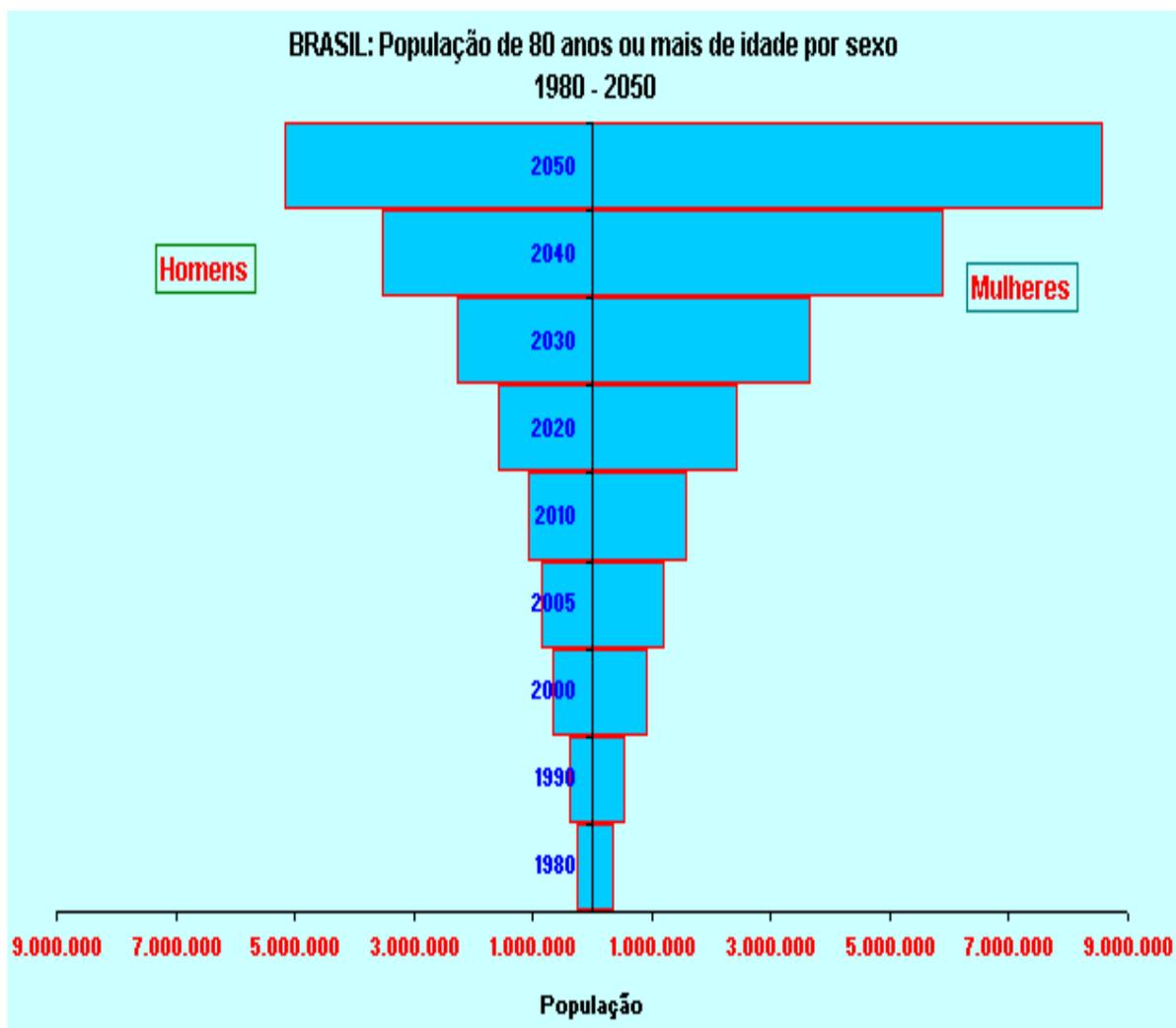


Figura 1.1 – Projeção da pirâmide populacional brasileira acima de 80 anos, de 1980 a 2050.

Fonte: IBGE (2003).

## Anexo I – Figura 1.2

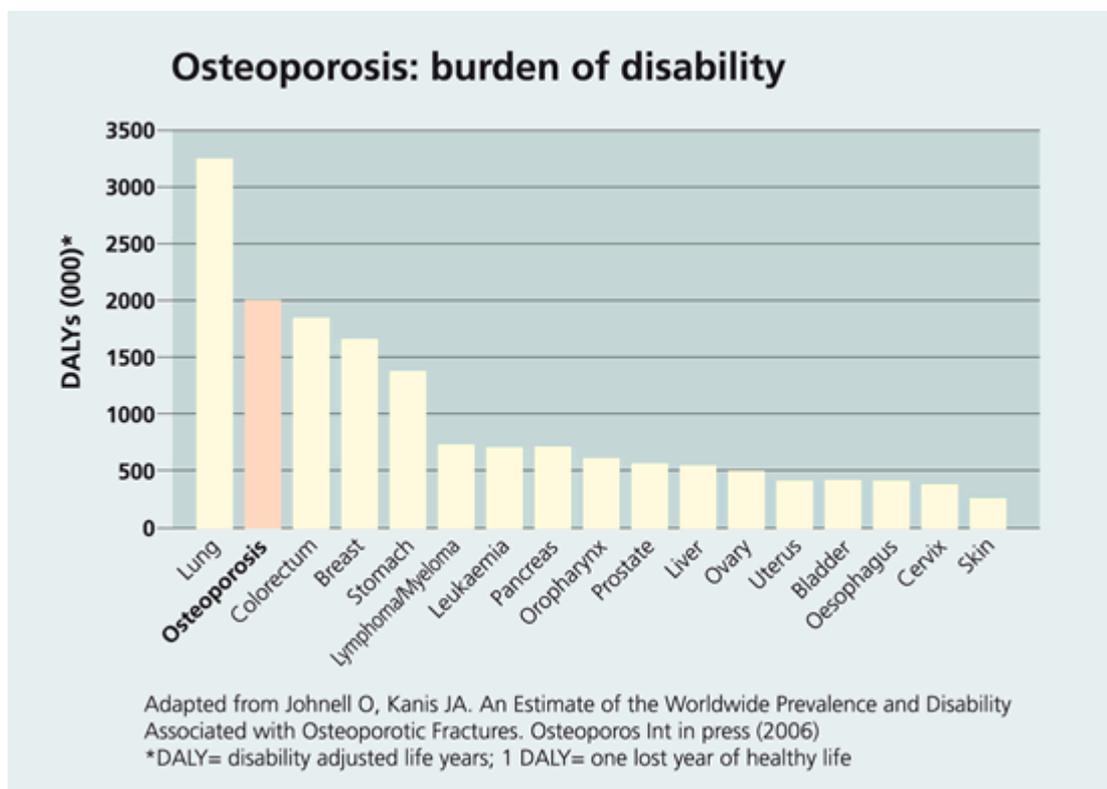


Figura 1.2 – Ônus da incapacidade ajustada por anos de vida devido à fratura por Osteoporose, em comparação com o de outras patologias.  
 Fonte: Johnell e Kanis (2006).

## Anexo J – Figura 1.3

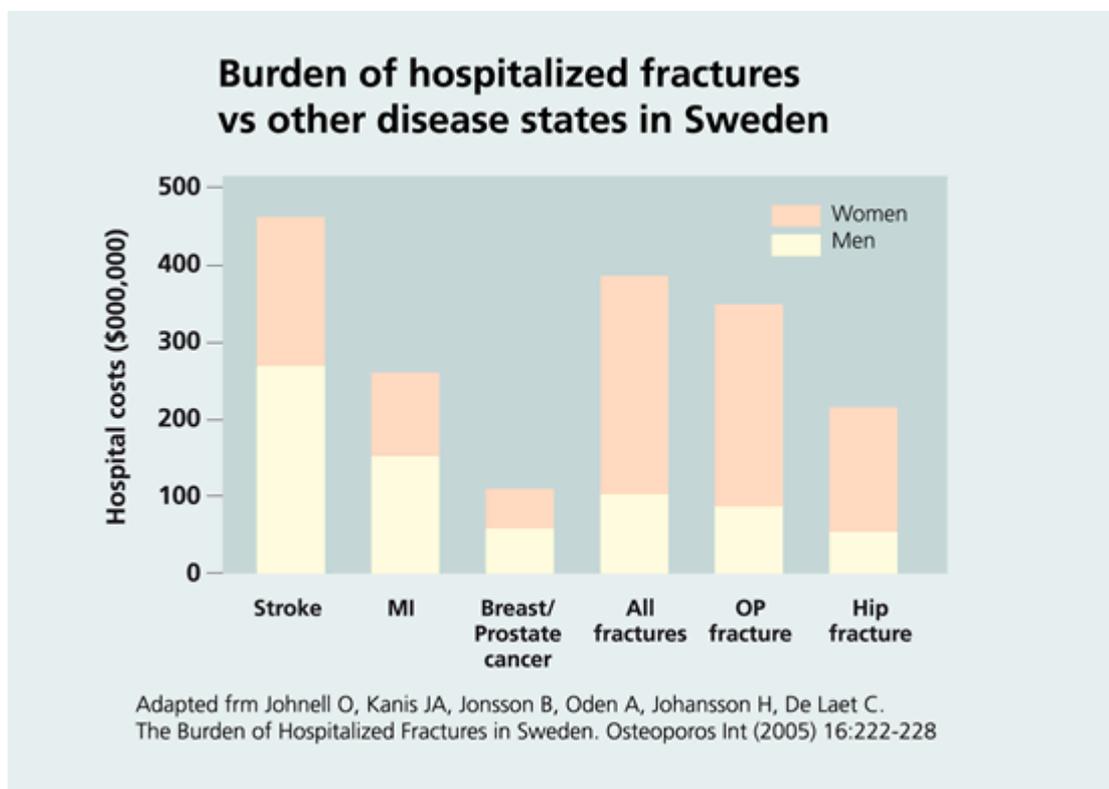


Figura 1.3 – Ônus dos custos hospitalares causado pelas fraturas por Osteoporose, comparado ao de outras patologias.

Fonte: Johnell, Kanis e Jonsson (2005).

### Anexo K – Tabela 1.6

Tabela 1.6 – Indicações para o uso da densitometria óssea utilizando apenas fatores de risco clínicos.

<b>Instrumento</b>	<b>Pontuação por Fator de Risco</b>	<b>Indicação</b>
NOF	1 ponto p/ cada item: idade $\geq$ 65 anos; peso < 58kg; antec. pessoal de fratura > 40 anos; antec. familiar de fratura; tabagismo.	$\geq$ 1
SCORE	5 pontos, se cor não-branca; 4 pontos, se Artrite Reumatóide; 4 pontos p/ cada fratura > 45 anos; 3 vezes o 1º dígito da idade; 1 ponto, se nunca usou TRH.	$\geq$ 6
ABONE	15 pontos, se $\geq$ 75 anos; 9 pontos, se entre 65-74 anos; 5 pontos, se 55-64 anos; 9 pontos, se peso < 70 kg; 3 pontos, se 60-69,9 kg; 2 pontos, se nunca usou TRH.	$\geq$ 9
ORAI	1 ponto, se idade $\geq$ 65 anos; 1 ponto, se peso < 63,3 kg; 1 ponto, se nunca usou TRH.	$\geq$ 2
PESO CORPORAL	-	Peso < 60kg

Fonte: Radominski *et al.* (2002).

## Anexo L – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Federal do Ceará  
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N° 149/05

Fortaleza, 01 de abril de 2005

**Protocolo COMEPE n° 58/05**

**Pesquisador responsável:** Sheila Márcia de Araújo Fontenele

**Dept°./Serviço:** Hospital Geral do Exército

**Título do Projeto:** "Avaliação da densitometria óssea em antebraço como método de rastreamento de desmineralização óssea e risco de fratura em colo femoral"

Levamos ao conhecimento de V.S<sup>a</sup>. que o Comitê de Ética em Pesquisa e do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução n°196 de 10 de outubro de 1996 e Resolução n° 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial, em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, respectivamente, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 31 de março de 2005.

Outrossim, informamos, que o pesquisador deverá se comprometer a enviar o relatório parcial e final do referido projeto.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'F. Frota Bezerra', is written over a faint circular stamp.

Prof. Dr. Fernando A. Frota Bezerra  
Coordenador Adjunto do Comitê  
de Ética em Pesquisa  
COMEPE/HUWC/UFC

## Anexo M – Questionário de Fatores de Risco para Osteoporose e Fraturas (EVOS Modificado)

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Fone: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_

1º. Dados antropométricos:

Peso(Kg):	Altura(m):	IMC:
-----------	------------	------

2º Dados Ginecológicos:

➤ Idade da primeira menstruação? \_\_\_\_\_ anos

Perguntas:	1- SIM	2- NÃO	3- NÃO SEI
Você já usou pílula anticoncepcional por mais de 3 meses?			
Você já ficou algum período em vida sem menstruar antes da menopausa (exceto se gravidez)?			
Idade da última menstruação? _____ anos Número de filhos? _____			
Você fez cirurgia para retirar o útero? Idade: _____ anos			
E, para retirar os ovários (um ou os dois)? Idade: _____ anos			
Você já fez reposição hormonal após a menopausa? Se sim, quando iniciado, o período foi superior a 1 ano?			
Você notou os seguintes sintomas na menopausa:			
1. calores			
2. depressão			
3. insônia			
4. outros			
Você amamentou? Se sim, quantas crianças você amamentou por mais que 3 meses?			
	_____ crianças		

3º Dados familiares:

	1- SIM	2- NÃO	3- NÃO SEI
Em sua família (pai, mãe, irmão) existe história de fratura de quadril após os 50 anos de idade?			

4º História de fratura:

	1- SIM	2- NÃO	3- NÃO SEI
Você já teve alguma fratura?			
Se sim, em qual sítio esquelético, com que idade anos e qual foi o tipo de trauma?			
<b>Sítio</b>	<b>Número</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Nível do trauma</b>
Vértebra			
Fêmur (colo/trocânter)			
Costela			
Antebraço			
Úmero			
Pé			
Outras			

	<b>1- SIM</b>	<b>2- NÃO</b>	<b>3- NÃO SEI</b>
Você sabe que tem osteoporoso?			

## 5º Alcool:

➤ Com que frequência você bebeu no último ano?

Diariamente	5-6 dias na sem.	3-4 dias na sem.	1-2 dias na sem.	< 1dia na sem.	nunca

➤ Tipo de bebida:

destilados	fermentados

## 6º Imobilização:

	<b>1- SIM</b>	<b>2- NÃO</b>	<b>3- NÃO SEI</b>
Você já ficou acamado por um período superior a 2 meses?			
Se sim, foi: antes ( ) ou após os 25 anos de idade? ( ) ( ) ano passado? ( )nunca			

## 7º Fumo:

➤ Você fumou cigarro ou usou outras formas de fumo (cachimbo ou charuto)?

Atualmente ( ) no passado ( ) nunca ( )

➤ Com que idade iniciou? \_\_\_\_\_ anos

➤ Se parou, com que idade? \_\_\_\_\_ anos

➤ Número de cigarros/dia? \_\_\_\_\_

## 8º Atividade Física:

➤ Quanto tempo costuma passar diariamente ao ar livre caminhado ou andando de bicicleta? nenhuma ( ) ½ a 1 hora ( ) superior a 1 hora ( )

➤ Qual atividade física durante diferentes períodos de sua vida adulta?

	<b>Até os 25 anos</b>	<b>25 a 50 anos</b>	<b>Acima 50 anos</b>
Nível 1 (leve); 2 (moderado); 3 (pesada); 4 (muito pesada)			

## 9º Impacto:

➤ Como você descreveria sua saúde geral neste momento?

<b>muito boa</b>	<b>boa</b>	<b>satisfatória</b>	<b>regular</b>	<b>ruim</b>

## 10º Interrogatório sobre as drogas:

	<b>1- SIM</b>	<b>2- NÃO</b>	<b>3- NÃO SEI</b>		
Você já usou alguma medicação, oral ou injetável, contendo corticosteróides por mais de 3 meses?					
Você já usou alguma dessas drogas?					
<b>Droga</b>	<b>1-SIM</b>	<b>2-NÃO</b>	<b>3-NÃO SEI</b>	<b>4-TEMPO (meses)</b>	<b>Parou há quanto tempo</b>
Hormônios Masculinos					
Hormônios Femininos					
Calcitonina					
Flúor					
Cálcio					
Vitamina D					
Diuréticos Tiazídicos					
Bisfosfonados					
Raloxifeno					

## 11º Ingestão de cálcio:

- Com que frequência você comeu produtos derivados do leite na semana passada?

	(dias/semana)
queijo amarelo	
queijo branco	
iogurte	
leite	
sorvete	

- Para os períodos indicados abaixo, com que frequência você recebeu leite?

	Até 25 anos	25 a 50 anos	Acima de 50 anos
Todas as refeições (3 ou + copos/dia)			
1-2 copos/dia			
Toda semana, mas não todo dia			
<1vez/semana			

## 12º Dados Clínicos:

Perguntas:	1- SIM	2- NÃO	3- NÃO SEI
Tem diagnóstico confirmado de alguma doença?			
Qual(is)? _____			
Toma ou já tomou alguma medicação, com exceção de sintomáticos?			
Qual(is)? _____			

### Anexo N – Tabela 3.2

Tabela 3.2 – Validação diagnóstica da densitometria óssea de antebraço, em relação à presença ou não de desmineralização óssea axial (, 2006).

DO antebraço	DO axial		Total
	Com Desmineralização	Sem Desmineralização	
Com Desmineralização	Verdadeiros positivos a	Falsos positivos b	a + b
Sem Desmineralização	Falsos negativos c	Verdadeiros negativos d	c + d
Total	a + c	b + d	N

- Prevalência real ou Probabilidade pré-teste (PREV) – proporção de indivíduos com a doença, em relação ao total da amostra =  $A+C/N$
- Sensibilidade ou Co-positividade (SEN) – capacidade do teste em diagnosticar os indivíduos verdadeiramente doentes =  $A/A+C$
- Especificidade ou Co-negatividade (ESP) – capacidade do teste em detectar os indivíduos verdadeiramente sadios =  $D/B+D$
- Valor preditivo positivo ou Probabilidade pós-teste positiva (VPP) – probabilidade de estar doente, caso o teste seja positivo =  $A/A+B$
- Valor preditivo negativo ou Probabilidade pós-teste negativa (VPN) – probabilidade de não estar doente, caso o teste seja negativo =  $D/C+D$
- Classificação correta ou Acurácia (ACU) – capacidade do teste em refletir uma situação real ou predizer um evento futuro, ou seja, classificar corretamente os verdadeiros positivos e os verdadeiros negativos =  $A+D/N$
- Prevalência estimada (EST) – proporção de indivíduos diagnosticados como doentes pelo novo teste, em relação ao total da amostra =  $A+B/N$
- Razão de Verossimilhança ou *Likelihood ratio* (RV) – probabilidade do resultado do teste ser positivo ou negativo em pessoas doentes, em relação às não doentes.  $RV + = SEN/1 - ESP$  e  $RV - = 1 - SEN/ESP$

Fonte: Fletcher e Fletcher (2006).

## Anexo O – Figura 3.2

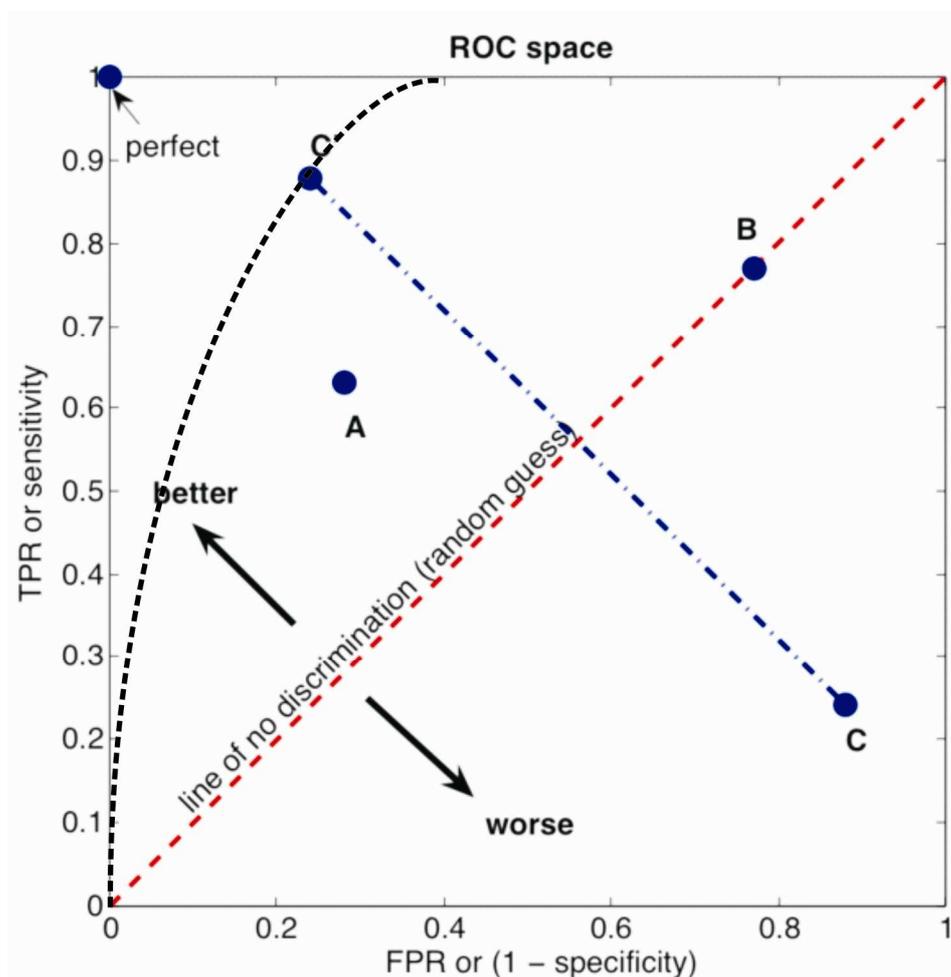


Figura 3.2 – Curva ROC demonstrando o ponto de corte perfeito para um teste 100% sensível e específico (1; 0); a área sob a curva corresponde a acurácia; a linha tracejada separa a precisão da estimativa do erro aleatório; o teste A tem um desempenho melhor do que o B; o desempenho do teste C melhorou após ter sido ajustado (C').

Fonte: Fletcher e Fletcher (2006).