

Renata Iannetta¹
Ricardo Barbelli
Feitosa²
Odilon Iannetta³

Rastreamento das duas matrizes ósseas, proteica e inorgânica, em 192 sujeitos na adolescência. Estudo piloto coorte transversal. Prevenção primária da osteoporose

Tracking the two bone matrices, proteinous and inorganic, in 192 subjects in adolescence. Pilot study cohort cross. Primary osteoporosis prevention

RESUMO

Objetivo: Analisar o padrão evolutivo das matrizes proteica e inorgânica no período de formação óssea, ao longo da adolescência. **Métodos:** Cento e noventa e dois sujeitos com idades entre 10 e 18 anos, hígidos pela avaliação clínica, foram submetidos à captação do perfil biofísico ósseo no sítio das metáfises distais das falanges proximais dos dedos II-V, da mão não dominante. **Resultados:** Na faixa etária entre 10-14 anos, o parâmetro qualitativo (matriz proteica) revelou valor superior nas mulheres com $p < 0,01$. A partir dos 15 anos ocorreu inversão das curvas a favor dos homens. O parâmetro quantitativo (matriz inorgânica) na faixa etária entre 10-14 anos apresentou valor superior nas mulheres com $p < 0,001$. A partir dos 15 anos ocorreu inversão das curvas com a masculina sobrepunhando a feminina. **Conclusão:** A análise do perfil biofísico ósseo revelou elevação crescente e progressiva em ambos os sexos, tanto em número como nas amplitudes dos pulsos ultrassonográficos. A inócua tecnologia ao avaliar simultaneamente as duas ferramentas caracterizou o padrão fisiológico e evolutivo durante a fase da adolescência e confirmou que a puberdade feminina se instala mais precocemente que a masculina, permitindo a aplicação prática imediata e em função do Cenário Atual da Nova Biologia Óssea.

PALAVRAS-CHAVE

Fisiologia, osteogênese, osteoporose, zona de fratura, risco.

ABSTRACT

Objective: Analyze the evolutionary pattern of proteinous and inorganic matrices of bone formation in the period of adolescence. **Methods:** One hundred and ninety-two subjects aged 10 to 18 years, healthy by the clinical evaluation were submitted to capture of the Bone Biophysical Profile at the site of the distal metaphyses of the proximal phalanges of

¹Mestre em Ginecologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP). Titular em Vídeo-Histeroscopia - Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) Santo André. SP. Diretora Administrativa da Climaterium S/S. Ribeirão Preto, SP, Brasil.

²Professor, Faculdade Barão de Mauá. Ribeirão Preto, SP. Ginecologista na Climaterium S/S. Ribeirão Preto, SP, Brasil. Médico Assistente no Hospital Amparo Maternal. São Paulo, SP, Brasil.

³Professor Doutor, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP). Diretor Clínico da Climaterium S/S. Presidente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia (DGO) Psicossomática - Centro Médico de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, SP, Brasil. Membro da Sociedade Brasileira de Ultrassonografia. São Paulo, SP, Brasil.

the fingers II-V, from the non-dominant hand. **Results:** In the group aged from 10 to 14 years the qualitative parameter (protein matrix) showed higher value in women with $p < 0.01$. As of 15 years an inversion of curves occurred favoring men. The quantitative parameter (inorganic matrix) in the group aged between 10-14 years presented higher value in women with $p < 0.001$. From 15 years onwards an inversion of curves occurred with the male overwhelming female. **Conclusion:** The analysis of Bone Biophysical Profile showed gradual and progressive increase in both sexes in number as well as in amplitude of the ultrasound pulses. The innocuous technology simultaneously appraising both tools characterized the physiological and evolutionary pattern during adolescence and confirmed that female puberty occurs earlier than male's, allowing immediate practical application according to the Current Scenario of New Bone Biology.

KEY WORDS

Physiology, osteogenesis, osteoporosis, fracture zone, risk.

INTRODUÇÃO

Os conceitos sobre a Nova Biologia Óssea promoveram verdadeira revolução científica na abordagem do complexo tecido ósseo. A inovadora exploração, em nível molecular, colabora de forma efetiva com o rastreamento e seguimento de várias disfunções que acometem as estruturas de sustentação óssea, detectando as alterações ocorridas ao longo do período da adolescência importantes para a vida adulta.

A espectrofotometria caracterizou os tipos de proteínas em diferentes órgãos e sistemas. No tecido ósseo, definiu como sendo a principal estrutura de sustentação óssea, a matriz mesenquimal proteica óssea que é formada, principalmente, pela proteína Colágeno tipo I, que representa a matriz óssea primária ou verdadeira, a qual, por sua vez, sofre a impregnação secundária dos macro e micronutrientes e oligoelementos, originando a matriz secundária ou inorgânica^{1,2}.

Há mais de três décadas, as pesquisas clínicas em adolescentes relatam que a predisposição às fraturas osteoporóticas no senil tem início em tenra idade, fase em que deveria ser realizado o rastreamento completo da estrutura de sustentação óssea^{2,3}. Durante quatro décadas, nessa faixa etária, não foi possível confirmar a veracidade do aforismo devido às limitações dos exames ionizantes que avaliam apenas a matriz secundária, o mesmo ocorrendo com os vários tipos de raios X e os ultrassons de primeira e segunda geração.

Na atualidade, é possível realizar a análise completa do tecido ósseo (estrutura e compo-

sição), de forma inócua, ao longo da fase da adolescência, por meio da captação do registro elétrico do Perfil Biofísico Ósseo, nas metáfises das falanges ósseas^{3,4,5,6,7}.

Para adequar os projetos de pesquisa e os atendimentos em clínica às diretrizes da Nova Biologia Óssea, foi realizado um estudo piloto que avaliou o padrão evolutivo, ao longo das fases da adolescência, por meio das curvas qualitativas e quantitativas extraídas do Perfil Biofísico Ósseo^{3,5,6,7,8}.

PACIENTES E MÉTODOS

Cento e noventa e dois sujeitos voluntários, adolescentes, alunos de uma instituição estadual de Ribeirão Preto, em um final de semana em março de 2008 e em três mutirões, novembro de 2010, dezembro de 2010 e abril de 2011, realizaram a captação do registro elétrico do perfil biofísico ósseo (PBO) e foram distribuídos em dois grupos, a saber: 10-14 anos (55 do sexo masculino e 53 do feminino) e 15-18 anos (47 do sexo masculino e 37 do feminino); todos hígidos na avaliação clínica. O estudo retrospectivo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, sob número 13044/2009, cujas análises foram extraídas do arquivo do hospital após o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ter sido preenchido e assinado por familiares responsáveis.

O Perfil Biofísico Ósseo (Figuras 1 e 2), captado em cada voluntário, representa o registro elétrico do ultrassom após a passagem pelas camadas endostal, trabecular e cortical, na região da metáfise distal, das quatro falanges proximais dos dedos II, III, IV e V. As ferramentas qualitativa e quantitativa foram obtidas por meio de cálculos matemáticos extraídos das relações entre as

amplitudes dos picos e da duração dos mesmos. O registro é realizado em 4 minutos e retrata a aquisição por automação de 96 medidas. A tecnologia DBM Sonic BP-3G de origem europeia é patenteada na Comunidade Europeia, USA e registrada na Anvisa em 2001 e 2008 na família dos densitômetros, sendo denominada Densitômetro Preventivo para a Osteoporose^{5,6,7-9, 10,11}.

Figura 1. Significado dos pulsos do Perfil Biofísico Ósseo captado em cada sujeito. O registro elétrico representa a passagem do ultrassom pelas camadas endostal, trabecular e cortical, na região da metáfise distal, das quatro falanges proximais dos dedos II, III, IV e V.

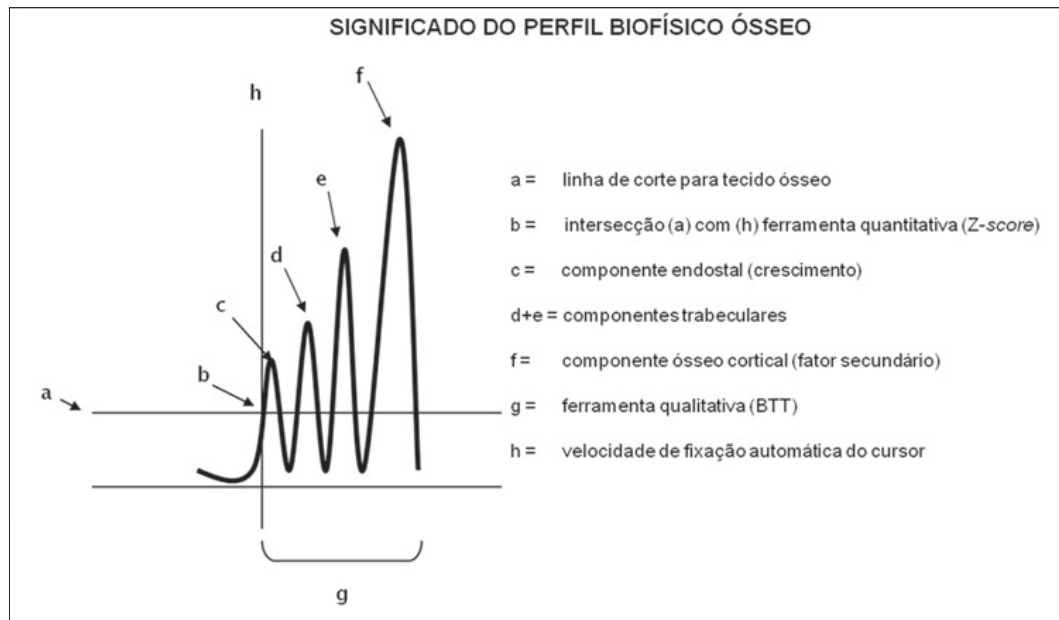
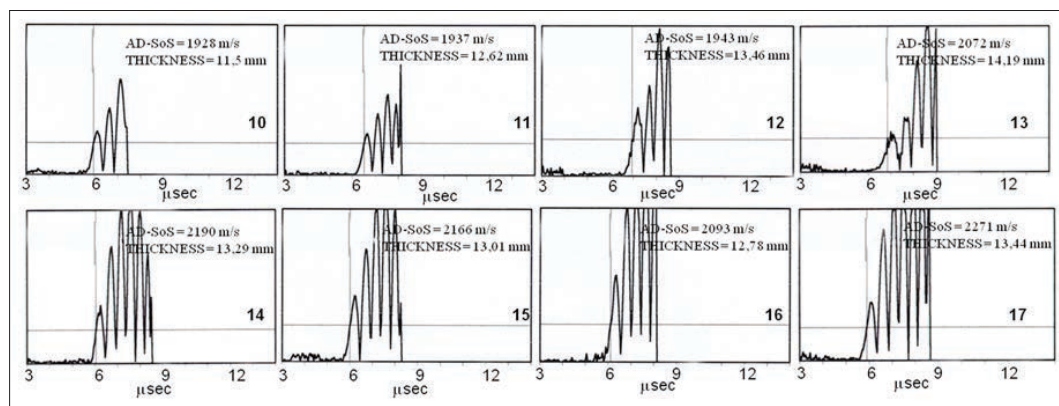


Figura 2. Registros elétricos do Perfil Biofísico Ósseo (PBO), entre 10-17 anos, revelando o número, a duração e as amplitudes crescentes dos pulsos de ultrassom em função da faixa etária.



Os resultados obtidos foram analisados em função das curvas regressivas (Gráficos 1 e 2) e comparados segundo as novas diretrizes esta-

belecidas^{5,10,11}. Neste estudo foram apenas avaliadas duas ferramentas: qualitativa (*Bone Transmission Time*) e quantitativa (*Z-score*)^{4,5,9,11}.

Gráfico 1. Curva normativa da média da ferramenta quantitativa (*Z-score*), segundo os gêneros e em função da idade. * $p < 0,001$

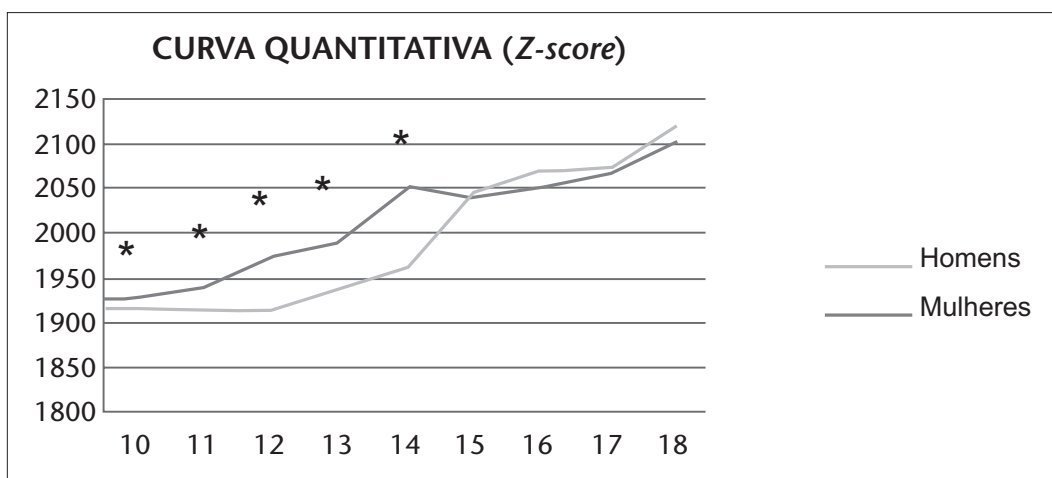
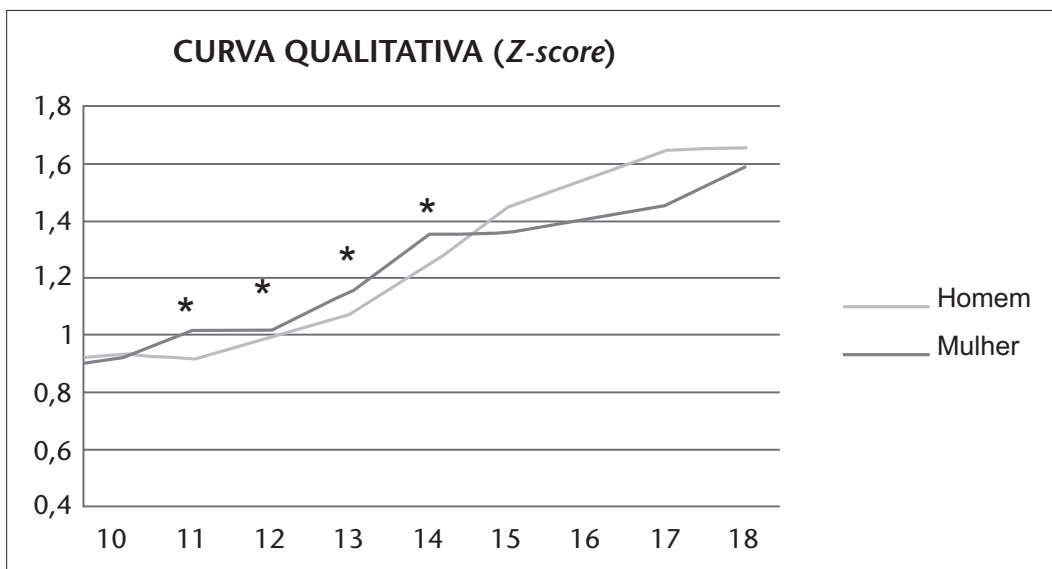


Gráfico 2. Curva normativa da média da ferramenta qualitativa (BTT), segundo os gêneros e em função da idade. * $p < 0,01$



A tecnologia avalia as propriedades mecânicas ósseas, em tempo real, sem emissão de radiação, e disponibiliza os pulsos referentes aos três tipos de ossos da região (endostal, trabecular e cortical), a elasticidade e a homogeneidade do tecido ósseo nas metáfises das falanges (Figura 1). Os PBO estão representados na Figura 2 e são integralizados por meio de um Sistema de Inteligência Artificial não Booleana, denominado *Fuzzy Logic*. Para a análise das medidas de tendência central e da regressão linear múltipla foi utilizado o software SAS® 9.0, para nível de significância de $p < 0,001$ e $p < 0,01$.

te e progressivo ao longo das faixas etárias. Os valores quantitativos femininos entre 10-14 anos foram superiores aos masculinos da mesma idade e com nível de significância para $p < 0,001$. A partir dos 15 anos ocorreu inversão das curvas, sendo os valores masculinos sempre superiores aos femininos.

O parâmetro qualitativo BTT (*Bone Transmission Time* - Tabela 1 e Gráfico 2) apresentou comportamento semelhante; a partir de 10-14 anos os valores foram superiores para as mulheres e com nível de significância para $p < 0,01$. A partir de 15 anos ocorreu uma inversão das curvas, tornando-se mais elevadas nos homens.

RESULTADOS

O registro elétrico do PBO revela elevação progressiva tanto no número como na amplitude dos pulsos com o avançar da idade em ambos os sexos, sendo o número de pulsos superiores nos homens. O parâmetro quantitativo *Z-score* (Tabela 1 e Gráfico 1) apresentou valor crescen-

DISCUSSÃO

A história clínica e o exame físico são indispensáveis em todos os atendimentos médicos, mas, na faixa etária da adolescência, são imprescindíveis para o estabelecimento do desenvolvimento dentro dos limites da normalidade.

Tabela 1. O asterisco na faixa etária entre 10-14 anos refere-se às diferenças significantes e favoráveis às mulheres. Em negrito as diferenças significantes e favoráveis aos homens, após a inversão das curvas.

	IDADE	N	Quantidade Óssea (Z-score)		Qualidade Óssea (BTT)		
			HOMEM ± SD	N	MULHER ± SD	HOMEM ± SD	MULHER ± SD
	10	11	1913 ± 40	13	*1925 ± 42	0,93 ± 0,16	0,91 ± 0,16
	11	10	1910 ± 33	09	*1939 ± 42	0,91 ± 0,17	*1,02 ± 0,18
	12	12	1914 ± 40	11	*1973 ± 43	0,98 ± 0,16	*1,02 ± 0,13
	13	10	1935 ± 45	10	*1990 ± 43	1,08 ± 0,21	*1,15 ± 0,17
	14	12	1962 ± 50	10	*2049 ± 43	1,24 ± 0,24	*1,35 ± 0,19
	15	11	2044 ± 62	08	2040 ± 47	1,45 ± 0,24	1,36 ± 0,18
	16	13	2069 ± 60	10	2050 ± 40	1,53 ± 0,25	1,41 ± 0,17
	17	11	2071 ± 57	10	2065 ± 48	1,65 ± 0,28	1,45 ± 0,19
	18	12	2102 ± 65	09	2089 ± 60	1,66 ± 0,24	1,59 ± 0,21
Total		102		90			

O exame clínico, associado às medidas antropométricas, à distribuição pilosa, às dosagens hormonais basais e aos testes funcionais orientam sobre a integridade do eixo hipotálamo-gonadal; é possível avaliar a integridade do eixo hipotálamo-gonadal e das glândulas correlatas quando deparamos com os distúrbios relacionados ao crescimento, disfunções menstruais da puberdade e afecções genéticas. Sob essas circunstâncias, é necessário explorar as repercussões sobre a matriz mesenquimal proteica óssea, sendo imprescindível estabelecer a correlação entre as idades cronológica e óssea, sendo esta, desde o início do século passado, avaliada apenas por meio dos raios X nos pontos de ossificação e pelos estágios epifisários^{6,11}.

Na avaliação do desenvolvimento ósseo do adolescente, é importante utilizar metodologias que forneçam curvas normativas regressivas específicas e que, na atualidade, contemplam a matriz proteica (qualidade óssea), a matriz inorgânica (quantidade óssea) e suas correlações com o gênero, a etnia e a condição socioeconômica.

Nos últimos 50 anos, várias metodologias foram desenvolvidas e aplicadas com essa finalidade: os raios X simples, periféricos, dupla (λ) onda, tomografias periféricas, ressonância magnética, tomografias, ultrassonografias de calcâneo, tíbia e patela. No entanto, todas avaliam exclusivamente a matriz inorgânica óssea^{6,9,10,12}.

A avaliação da estrutura de sustentação e dos componentes do tecido ósseo tornou-se possível na metafase das falanges devido ao sítio facultar a análise simultânea, *in vitro* e *in vivo*, dos três tipos ósseos (endostal, trabecular e cortical), dos dois componentes ósseos (proteico e inorgânico) e das propriedades mecânicas ósseas (elasticidade e homogeneidade). Quando avaliadas em conjunto, a deterioração da matriz proteica óssea, em qualquer idade, prediz os mais susceptíveis a desenvolver diferentes disfunções osteomusculares que culminam com a osteoporose e as fraturas osteoporóticas no senil^{4,6,11,13,14,15,16}.

As pesquisas realizadas ao longo da adolescência enfatizam a importância de serem evitadas as exposições desnecessárias às radia-

ções para prevenirmos os efeitos estocásticos e, ainda, que as metodologias aplicadas devem possuir adequados instrumentos de medida, a saber: precisão, elevada reprodutibilidade, baixo coeficiente de variação, etc.^{5,10,14}

Da mesma forma, os controles para adequada avaliação devem ser realizados em curto prazo por meio de tecnologias que analisam a causa central da deterioração do tecido ósseo, ou seja, da estrutura de sustentação óssea, que, em conjunto, confere segurança aos pais, adolescentes e aos médicos^{1,6,11,13,15,17,18,19}.

Entre 1940 e 2000, o aforismo pediátrico "a osteoporose é uma doença que tem início na infância"³ não pôde ser confirmado em decorrência de as metodologias aplicadas avaliarem apenas a matriz inorgânica, que é o fator secundário na gênese da deterioração do tecido ósseo, e que se encontra degenerada quando do diagnóstico de osteoporose e das fraturas osteoporóticas².

O presente estudo, em nosso meio, referendou os conceitos da Nova Biologia Óssea na clínica⁹, para ambos os sexos, na faixa etária entre 10-18 anos, e estabeleceu as curvas normativas qualitativa e quantitativa óssea que apresentaram comportamentos típicos da fase da adolescência normal^{11,15}.

A ferramenta quantitativa (*Z-score*) apresentou valor crescente e progressivo ao longo das faixas etárias (Tabela 1). Os valores das médias do *Z-score* entre 10-14 anos (Tabela 1 e Gráfico 1) foram superiores no sexo feminino, com nível de significância para $p < 0,001$, refletindo e revelando a maturidade sexual mais precoce no sexo feminino^{4,7,8}.

A ferramenta qualitativa BTT (Bone Transmission Time) apresentou valor crescente (Tabela 1 e Gráfico 2), registrou diferença significativa entre os gêneros na faixa etária entre 10-14 anos com $p < 0,01$, favorável às meninas, ocorrendo inversão da curva acima de 15 anos. O padrão crescente é interpretado como incorporação adequada da matriz proteica óssea que facultar a impregnação secundária dos micronutrientes e oligoelementos para a formação adequada da matriz inorgânica ou secundária.

Os pulsos do registro elétrico do PBO (Figura 2), a partir dos 10 anos, apresentaram valores crescentes até a idade de 17 anos, a partir dessa data adquiriram o padrão típico dos observados em adultos jovens e com desenvolvimento antropométrico normal.

Ao longo das avaliações sequenciais semestrais, diante das alterações na qualidade e quantidade ósseas, é necessário afastar os fatores causais relacionados com os distúrbios de crescimento, e entre eles destacam-se: a disfunção hormonal-puberal, doenças genéticas e mudanças radicais dos hábitos e costumes atuais. Chamou-nos a atenção que, na avaliação simultânea aplicada, foi possível detectar as nítidas diferenças entre os sexos a partir dos 10 anos e a inversão das curvas acima de 15 anos.

O padrão dos resultados, neste trabalho, para as mesmas faixas etárias, são similares aos da literatura internacional para indivíduos de 3 a 21 anos e adolescentes poloneses e germanos de 9 a 15 anos de idade^{4,19}. Aspectos relacionados à "raça" ou "grupos étnicos" devem ter interferido e contribuído nas diferenças observadas entre as pesquisas^{16,19}. Sendo o Brasil um país continente com gritantes diferenças antropométricas, é fundamental que sejam padronizadas as curvas normativas para adequar a inclusão social familiar às características de cada região^{6,7,11}.

As curvas normativas qualitativas e quantitativas retrataram, na fase de desenvolvimento, as nuances próprias do gênero e revelaram mag-

nitudes inferiores às descritas na literatura internacional^{4,16} e nacional^{7, 8}. Ao serem comparadas às curvas dos portadores de polimorfismo da osteoporose (osteogênese imperfeita) os resultados enfatizam a importância do estudo simultâneo das duas matrizes, desde tenra idade²⁰.

Da mesma forma, com a finalidade de prevenir os quadros de osteoporose comum em idosos, a tecnologia se revelou apta a rastrear de forma preventiva a matriz proteica óssea que é a causa central da temível doença. As alterações iniciais podem estar presentes em graus variados nos adolescentes, elevam-se no período do climatério e atingem 100% dos idosos com osteoporose^{2,3,9,10,12,13,15,16}.

A tecnologia aplicada neste estudo agregou a avaliação da estrutura de sustentação óssea, uma ferramenta qualitativa de medida (BTT), fato não evidenciado pelas metodologias ionizantes e pelos ultrassons de primeira e de segunda geração por não contemplarem o Novo Cenário da Osteoporose^{4,5,10}, amplamente explorado, em nível molecular, pelo Projeto Genoma 1991⁸.

NOTA

Trabalho realizado em conjunto pelo Departamento de Ginecologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP e Climaterium S/S, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Buckwalter JA. Tecidos musculoesqueléticos e sistemas musculoesquelético. In: Buckwalter JA, Weinstein SL, editors. Tratado de ortopedia turek. São Paulo: Manole; 2000. p. 413-34.
2. Dent CE. Problems in metabolic bone disease. In: Frame B, Ducan H, editors. In: Heath HIII, Schaaf M, Wray HL, Monchik JM, Earll JM. Clinical aspects of metabolism bone disease. Amsterdam: Excerpta Médica; 1973. p. 1-7.
3. Baroncelli IG, Federico G, Bertelloni S, Terlizzi F, Cadossi R, Saggese G. Bone quality assesment by quantitative ultrasound of proximal phalanges of the hand in healthy subjects aged 3-21 years. *Pediatrics Research*. 2001;49(5):713-8.
4. Cadossi R, Cadé V. Pathways of transmission of ultrasound energy through the distal methaphysis of the second phalanx of pigs: in vitro study *Osteoporosis Int*. 1996;6(3):196-206.

5. Wüster C, Albanese C, de Aloisyo D, Duboeuf F, Gambacciani M, Gonnelli S, et al. Phalangeal osteosonogrammetry study: age-related changes, diagnostic sensitivity and discrimination power. *J Bone Miner Res.* 2000;15(8):1603-14.
6. Santos KD. Quantidade e qualidade óssea, composição corporal e maturação sexual em crianças e adolescentes [dissertação]. Santa Catarina: Universidade Federal de Santa Catarina. Núcleo de pesquisa em cineantropometria e desempenho humano (NUCIDH); 2007.
7. Ribeiro RR, Guerra-Junior G, de Azevedo Barros-Filho A. Bone mass in schoolchildren in Brazil: the effect of racial miscegenation, pubertal stage, and socioeconomic differences. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(4):494-501.
8. Cohen MM Jr. Role of leptin in regulating appetite, neuroendocrine function, and bone remodeling. *Am J Med Genet A.* 2006 Mar 1;140(5):515-24.
9. Ferreira RA, Iannetta O. A comparative study of two instruments for measuring the loss of bone mass: dual x-ray absorptometry and DBM Sonic 1200 -second generation- World Congress on Human Reproduction. Salvador, Bahia: Monduzzi Editore; 1999. p. 4-8.
10. Wüster C, Terlizzi F, Becker S, Cadossi M, Cadossi R, Muller R. Usefulness of quantitative ultrasound in evaluating structural and mechanical properties of the bone: comparison of ultrasound, dual-energy X-ray absorptiometry, microcomputed tomography, and mechanical testing of human phalanges in vitro. *Technol Health Care.* 2005;13:497-510.
11. Iannetta O, Ferreira RA. Osteossonografia & osteossonometria da metafise óssea em falanges de 32 adolescentes. *Metodologia para avaliação da qualidade óssea. Rev Clim Reprod.* 2003;18:9-14.
12. Iannetta O. Qualidade óssea: parâmetro de rastreamento da qualidade de vida durante o climatério. *Rev Coluna.* 2004;3(1):49-53.
13. Iannetta O. Atualizar os conhecimentos é preciso: estado atual da avaliação da massa óssea no climatério. *Femina.* 2006;34(7):451-3.
14. Baroncelli GI, Federico G, Vignolo M, Valerio G, del Puente A, Maghnie M, et al. Cross-sectional reference data for phalangeal quantitative ultrasound from early childhood to young-adulthood according to gender, age, skeletal growth, and pubertal development. *Bone.* 2006 Jul;39(1):159-73.
15. Barkmann R, Terlizzi F, Glüer CC. German Pediatrics Reference data for quantitative transverse transmission ultrasound of finger phalanges. *Osteoporosis Int.* 2002;13(1):55-61.
16. Iannetta R, Ferreira RA, Iannetta O. Análise da topologia óssea em 2140 pacientes no período do climatério: predição do risco de fraturas osteoporóticas da senilidade. *Rev Reprod Clim.* 2008;23(1):26-31.
17. Kreipe RE. Bones of today, bones of tomorrow. *Am J Dis Child.* 1992;146(1):22-5.
18. Halaba Z, Pluskiewicz W. The assessment of development of bone mass in children by quantitative ultrasound through the proximal phalanxes of hand. *Ultrasound Med Biol.* 1997;23(9):1331-5.
19. Reginster JY. Reproducibility and diagnostic sensitivity of ultrasonometry of phalanxes to asses osteoporosis. *Int J Gyn Obstet.* 1999;63(1):21-8.
20. Garcia DF, Baratela WA, Pina JM, Iannetta O. Perfil biofísico ósseo em portadores de osteogênese imperfecta. In: Congresso Brasileiro de Genética Médica. Brasil, Manaus. 2008.