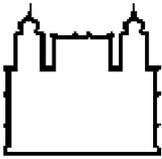


**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Fernandes Figueira
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher**

**DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE 25
HIDROXIVITAMINA D EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA COM BAIXA
DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E SUA ASSOCIAÇÃO COM PARÂMETROS
DE METABOLISMO ÓSSEO E FRATURAS VERTEBRAIS**

Luis Augusto Tavares Russo

**Rio de Janeiro
Abril de 2009**

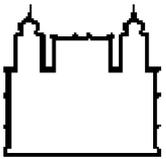


Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Fernandes Figueira
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher

DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE 25
HIDROXIVITAMINA D EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA COM
BAIXA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E SUA ASSOCIAÇÃO COM
PARÂMETROS DE METABOLISMO ÓSSEO E FRATURAS VERTEBRAIS

Luis Augusto Tavares Russo

Rio de Janeiro
Abril de 2009



Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Fernandes Figueira
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher

DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE 25
HIDROXIVITAMINA D EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA COM
BAIXA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E SUA ASSOCIAÇÃO COM
PARÂMETROS DE METABOLISMO ÓSSEO E FRATURAS VERTEBRAIS

Luis Augusto Tavares Russo

Tese apresentada à Pós-Graduação
em Saúde da Criança e da Mulher,
como parte dos requisitos para
obtenção do título de Doutor em
Saúde da Criança e da Mulher.

Orientadora: Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro

Rio de Janeiro
Abril de 2009

**FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE
INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO
CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE
BIBLIOTECA DA SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA**

R958

Russo , Luis Augusto Tavares

Determinação da concentração plasmática de 25 hidroxivitamina D em mulheres na pós-menopausa com baixa densidade mineral óssea e sua associação com parâmetros de metabolismo ósseo e fraturas vertebrais / Luis Augusto Tavares Russo . – 2009.

75 f. ; il . ; tab.

Tese (Doutorado em Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto Fernandes Figueira , Rio de Janeiro , 2009 .

Orientador : Lizanka Paolo Figueiredo Marinheiro

Bibliografia: f. 76 – 84.

1. Densidade óssea . 2 . Vitamina D . 3. Deficiência de vitamina D . I. Título.

CDD - 22ª ed. 616. 71

À minha esposa Luciana e ao meu filho
Pedro Augusto, por tudo que
representam na minha vida.

AGRADECIMENTOS

Aos Professores da Pós-Graduação Maria Elizabeth L. Moreira, Romeu Gomes, Maria Helena Cabral de Almeida, Kátia Silveira, Juan Clinton Llerena Jr. e ao estatístico Saint Clair Gomes pela ajuda e inspiração durante os anos de convívio do doutorado, a todos meus agradecimentos e as melhores lembranças que ficarão. À minha orientadora Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro, por indicar o caminho a trilhar nos momentos difíceis e pelo incentivo e dedicação neste trabalho.

À banca examinadora da qualificação: Dra. Maria Elizabeth Moreira, Dr. Newton Vianna de Albuquerque e pela orientação dos colegas Jayme Danovski e Maria Lazaretti-Castro na fase de pré-qualificação, nossa eterna gratidão.

Aos meus mestres, com quem tive a honra de conviver e ser discípulo no estudo das doenças osteometabólicas e da endocrinologia, Professores Roberto Antônio Carneiro e Luiz César Póvoa.

À Glória Lima, amiga e revisora, e Maria Alice Franco e equipe da secretaria da pós-graduação.

Aos membros do CEP do IEDE.

Ao irmão Dr. Luiz Henrique de Gregório e ao Dr. Paulo Sampaio Lacativa, companheiros inestimáveis na atividade de pesquisa clínica.

Aos profissionais do CCBR Brasil Centro de Pesquisas Clínicas, pela ajuda na coleta de dados da tese e pelo perfeito atendimento aos sujeitos da pesquisa e ao desenvolvimento do presente projeto.

Aos nossos pacientes, a quem dedicamos nossos maiores esforços e a quem tudo devemos na profissão que abraçamos.

À minha família, em especial minha mãe, Dorzila Irigon Tavares, e meu irmão, Luis Guilherme Russo, exemplo de tenacidade e de alegria em todos os momentos da vida.

Agradecimentos à Wyeth internacional por permitir a utilização dos dados basais de estudo multicêntrico original, em especial ao Dr. Arkadi

Chines, que acompanhou alguns pontos importantes deste projeto e da publicação original.

Ao professor Claus Christiansen e sua esposa Bente Riis, renomados pesquisadores, por terem nos introduzido nos grandes estudos multicêntricos internacionais.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

1,25(OH) ₂ D	1,25 Hidroxivitamina D ₃
25OHD	25 Hidroxivitamina D ₃
CA	Cálcio
DMO	Densidade Mineral Óssea
DRC	Doença Renal Crônica
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
KDOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Improvement</i>
L1-L4	Primeira vértebra lombar à quarta/ lombar
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
MORE	Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Clinical Trial
nM	Nanomol
P	Fósforo
PKC	<i>Phosfo-protein kinase</i>
PTH	Paratormônio
T4-S1	Quarta vértebra torácica e primeira sacra
TGI	Trato Gastro Intestinal
UVB	Ultravioleta
VD	Vitamina D
VDR	Receptor de alta afinidade para Vitamina D

RESUMO

Introdução: Concentrações inadequadas de vitamina D (VD) acompanhadas de hiperparatireoidismo secundário podem ocasionar perda de massa óssea e fraturas como consequência. Em inúmeros países de latitudes diferentes tem-se detectado hipovitaminose D, principalmente em mulheres na pós-menopausa portadoras de osteoporose.

Objetivos: Determinar as concentrações médias de VD em mulheres na pós-menopausa com baixa densidade mineral óssea (DMO) e encontrar o ponto de corte de elevação do paratormônio (PTH), e avaliar a associação da 25OHD com DMO, parâmetros bioquímicos e presença de fraturas vertebrais.

Material e Métodos: Estudo transversal com dosagem de 25OHD, PTH e realização de densidade mineral óssea e radiografia de coluna para avaliação de presença de fraturas em 251 pacientes na pós-menopausa portadoras de osteopenia e ou osteoporose.

Resultados: Observamos que a concentração média da 25OHD no grupo de pacientes avaliadas foi de $65,4 \pm 26,6$ nM, sendo que o ponto de corte foi de 61,5 nM em relação ao PTH. Houve elevada incidência de concentrações inadequadas de VD (68,3%), uma tendência à associação inversa com PTH e 8% de hiperparatireoidismo secundário franco. Encontrou-se elevados índices de fraturas vertebrais (20,7%) porém não houve associação direta com deficiência de VD.

Conclusão: Há uma elevada frequência de hipovitaminose D na população de mulheres idosas com baixa DMO estudada assim como fraturas vertebrais. Por isto, recomenda-se avaliação sistemática das concentrações plasmáticas de 25OHD e investigação das fraturas de coluna para esta população.

Descritores: Vitamina D, Paratormônio, Densidade Mineral Óssea, Insuficiência de Vitamina D.

ABSTRACT

Background: Inadequate levels of vitamin D (VD), together with secondary hyperparathyroidism may cause loss of bone mass and fractures, as a consequence.

Hypovitaminosis D was detected in many countries from different latitudes, mainly in postmenopausal osteoporotic women.

Objectives: This study was design to determine the medium levels of VD in postmenopausal women with low bone mineral density (BMD), to find the cutoff of parathormone (PTH) elevation, and to correlate VD with BMD, biochemical parameters and vertebral fracture presence.

Material and methods: Transversal study, with collect of 25OHD, PTH and determination of DMO and Column Radiograph to determine vertebral fracture in 251 postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis.

Results: 25OHD medium levels was $65,4 \pm 26,6$ nM and cutoff 61,5 nM related to PTH. Vitamin D inadequacy was very high(68,3%) with negative trend to PTH . Secondary hyperparathyroidism was found only in 8% of the study population. Vertebral fractures were present in high prevalence (20,7%) but there was no relation to Vitamin D deficiency VD.

Conclusion: There was elevated incidence of hipovitaminosis D in elderly women with low BMD studied. Therefore, a systematic evaluation of the diagnostic of hypovitaminosis D and vertebral fracture evaluation for this population is recommended.

Descriptors: Vitamin D, Parathormone, Bone Mineral Density, Insufficiency of Vitamin D.

SUMÁRIO

I -	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	13
II -	REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1 -	Fisiologia da VD.....	16
2.2 -	Fatores de risco para hipovitaminose D.....	24
2.3 -	VD e massa óssea: osteoporose e fraturas	30
2.4 -	Diagnóstico da deficiência e da insuficiência de VD	38
2.5 -	VD e outras doenças	41
2.6 -	VD, mortalidade e longevidade	46
2.7 -	Prevenção da hipovitaminose D, fortificação e suplementação .	49
III -	OBJETIVOS E HIPÓTESES.....	51
IV -	PACIENTES E MÉTODOS.....	53
V -	RESULTADOS	58
VI -	DISCUSSÃO	67
VII -	LIMITAÇÕES.....	74
VIII -	CONCLUSÕES	75
IX -	SUGESTÕES E RECOMENDAÇÕES	76
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78
	ANEXOS	87

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Síntese da vitamina D	20
Figura 2	Atividade da absorção intestinal de cálcio.....	21
Figura 3	Mapa Mundi com irradiação de ultravioleta comparando Julho e Janeiro.....	26
Figura 4	Associação entre concentrações de 25OHD e PTH	63
Figura 5	Valor do Ponto de corte da 25OHD em associação com o PTH.....	64
Figura 6	Curva ROC para auxílio da determinação do ponto de corte entre 25OHD e PTH	64
Figura 7	Fraturas vertebrais conforme classificação semi-quantitativa.....	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Concentrações plasmáticas médias e prevalência de 25OHD menor de 25, 25-50 e maior de 50 nmol/L de acordo com o país.....	33
Tabela 2	Concentrações de 25OHD, PTH e redução de fraturas não vertebrais à suplementação com vitamina D3.....	38
Tabela 3	Distribuição das concentrações médias de 25OHD por década.....	58
Tabela 4	Características demográficas dos participantes do estudo, separadas de acordo com o resultado da densitometria.....	60
Tabela 5	Número de pacientes em cada faixa de valor sérico da 25OHD, separados de acordo com o resultado da densitometria.....	61
Tabela 6	Perfil laboratorial do grupo de mulheres analisadas, separadas de acordo com o resultado da densitometria	62

I - INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A deficiência e a insuficiência de vitamina D (VD) em mulheres na pós-menopausa têm sido detectadas em inúmeros países e são um problema crescente, especialmente em portadoras de osteoporose, proveniente da perda de força óssea, ou osteopenia, sendo considerada um fator de risco para as fraturas (Lips *et al.*, 2006).

A VD é um hormônio essencial para manutenção da homeostase mineral do esqueleto promovendo a absorção de cálcio e fósforo. A deficiência de vitamina D promove um aumento de níveis séricos de paratormônio (PTH) (hiperparatireoidismo secundário), ocasionando maior reabsorção do esqueleto e consequente fragilidade óssea. Ainda não existe um consenso entre os pesquisadores acerca da concentração plasmática ideal de 25OHD para evitar elevação do PTH, sendo necessários estudos com vistas a determinar esses níveis ideais em populações diversas vivendo em diferentes latitudes.

A associação da osteoporose, que se caracteriza pela diminuição da força e alteração da microarquitetura, com perda da força e da resistência óssea, predispondo às fraturas - definição atual de consenso do NIH (NIH Consensus, 2001), com a deficiência de VD é um tema relevante que vem sendo discutido atualmente na literatura. Dois terços dos pacientes que sofrem fraturas de colo de fêmur são portadores de deficiência de VD (Venrnejoul *et al.*, 2004; Dawson-Hughes *et al.*, 1997; Chapuy *et al.*, 1992).

É importante sublinhar que se acreditava que o Brasil, por ser um país tropical e ensolarado, não tivesse uma população exposta à deficiência de VD. Estudos recentes em alguns estados, porém, demonstram que é grande a prevalência de insuficiência e deficiência desse hormônio nas mulheres no climatério (Saraiva *et al*, 2005; Bandeira *et al.*, 2002). Ainda dispomos de poucos estudos epidemiológicos no Brasil e no Estado do Rio de Janeiro sobre este tema, obrigando médicos a utilizarem valores de referência dos laboratórios e dados de hipovitaminose D de outras populações. Essa constatação exige que sejam identificadas as necessidades de diferentes grupos, bem como a melhor forma de se tratar clinicamente as pacientes com deficiência de VD e, conseqüentemente, com a saúde exposta a problemas como a osteoporose, as fraturas provocadas por quedas e outras comorbidades.

Este estudo visa expandir o conhecimento básico sobre a VD, assim como as conseqüências de níveis inadequados em mulheres na pós-menopausa, uma parcela da população na qual as necessidades nutricionais relacionadas ao metabolismo do cálcio e da VD são maiores, assim como os problemas relacionados à deficiência de VD. Foi pesquisado o valor médio da concentração plasmática de 25OHD na população de mulheres pós-menopáusicas acima de 50 anos com achados de osteopenia e osteoporose no exame de densitometria óssea e análise da associação de 25OHD com o PTH, para sabermos em um grupo de pacientes com baixa massa óssea, o valor de corte para hiperparatireoidismo secundário e a avaliação da presença de fraturas vertebrais no grupo estudado.

O estudo traz relevante contribuição científica e apresenta aspectos que contribuem para a prática clínica, além de poder buscar dados epidemiológicos para formação de políticas públicas para saúde dos idosos, cuja camada da população cresce exponencialmente em nosso meio - 14 milhões de indivíduos, segundo o Censo de 2000 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - perfazendo 9% da população brasileira (IBGE, 2000) carecendo de cuidados e tratamentos específicos. Nesse aspecto, contribuirá para políticas públicas de saúde e permitirá a recomendação de medidas mais amplas visando à redução da hipovitaminose D, conseqüentemente diminuindo suas complicações, como as fraturas por osteoporose, e diminuindo os gastos governamentais, familiares e individuais da nossa população.

II - REVISÃO DE LITERATURA

2.1 - Fisiologia da VD

A VD é um dos mais antigos hormônios (se não o mais antigo) que existe sobre a terra. *Emilianii iuxleyi*, um fitoplancton que sobrevive no sargasso do oceano Atlântico por mais de 750 milhões de anos, demonstrou produzir grande quantidade de ergosterol (pró-vitamina D2) e, possivelmente com a migração dos seres do mar para terra no início da evolução, houve uma adaptação que possibilitou que estas substâncias precursoras de VD desenvolvessem um sistema hormonal com capacidade para aumentar a absorção intestinal de cálcio (Holick *et al.*, 2007).

Em 1645, foi publicada a primeira descrição sobre o raquitismo e se interrogava que talvez a deficiência de um elemento provocasse esta doença em crianças (Hochberg, 2003). Em 1865, A. Trousseau, em seu tratado de medicina clínica, recomendava óleo de fígado de bacalhau como tratamento para o raquitismo, reconhecendo que a luz solar era importante; identificou também a osteomalácia nos adultos. A partir de então, evoluíram os conhecimentos da fisiopatologia desta doença. No início do século XX, E. Mellanby sugeriu que o raquitismo ocorria pela ausência de um fator lipossolúvel da dieta. Novos estudos com ratos mostraram que animais com pele irradiada pelo sol melhoravam seus níveis de VD, ao contrário daqueles cuja pele não recebia irradiação do sol não apresentavam diferença nos níveis

de VD. Dessa forma, se observou que não era somente a dieta que contava como fonte de VD (Premaor e Furlanetto, 2006).

Em 1930, foi descoberto que a exposição ao sol ou aos raios ultravioleta formava a vitamina D₃ a partir da conversão do precursor 7-deidrocolesterol na pele (pró-vitamina D), observando-se que este mecanismo podia manter níveis adequados da vitamina nos seres humanos. Três décadas mais tarde, a vitamina passou a ser vista como um hormônio e, em 1971, a forma 1,25-dihidroxitamina D₃ [1,25(OH)₂D₃] foi isolada por Kodicek e Normam e identificada por Holick (2005), determinando-se que este metabólito era produzido no rim, a partir da hidroxilação da 25-hidroxitamina D₃ [25OHD₃] antes de agir nos órgãos-alvo (Nishii e Okano, 2001). A 1,25-dihidroxitamina D₃ demonstrou, portanto, ser um hormônio semelhante aos esteróides, complexo e pluripotente, como vem sendo entendido até os dias atuais (Premaor e Furlanetto, 2006).

A VD auxilia na manutenção da homeostase mineral e do metabolismo ósseo ao estimular a absorção intestinal de cálcio e fósforo e, deste modo, equilibra os níveis séricos destes nutrientes. Além disso, consegue inibir a produção de PTH pelas glândulas paratireóides, hormônio responsável por estimular a reabsorção óssea de cálcio e fósforo dos ossos para manter estáveis os níveis sanguíneos destes íons, mas quando excessivo pode causar diminuição da massa óssea e osteoporose e, em casos mais graves, a osteomalácia (Vieth *et al.*, 2005).

A mineralização primária ocorre quando há deposição de cálcio e fósforo na matriz orgânica do osso, depois dela ter sido sintetizada e depositada pelos osteoblastos, e uma segunda fase de mineralização mais lenta e gradual

completa o processo. Para ocorrer uma mineralização normal, portanto, é preciso que existam cálcio, fósforo e VD em quantidades adequadas, e que as funções metabólicas e de transporte dos osteoblastos e condrócitos estejam intactas, mas se os osteoblastos produzirem componentes da matriz que não possam ser mineralizados corretamente, haverá raquitismo e osteomalácia (Lips *et al.* 1999), doença caracterizada por defeito de mineralização na matriz óssea (Lips *et al.*, 2001; Klein, 1999), ocasionando aumento da fragilidade óssea e maior risco de fratura, mesmo em casos leves.

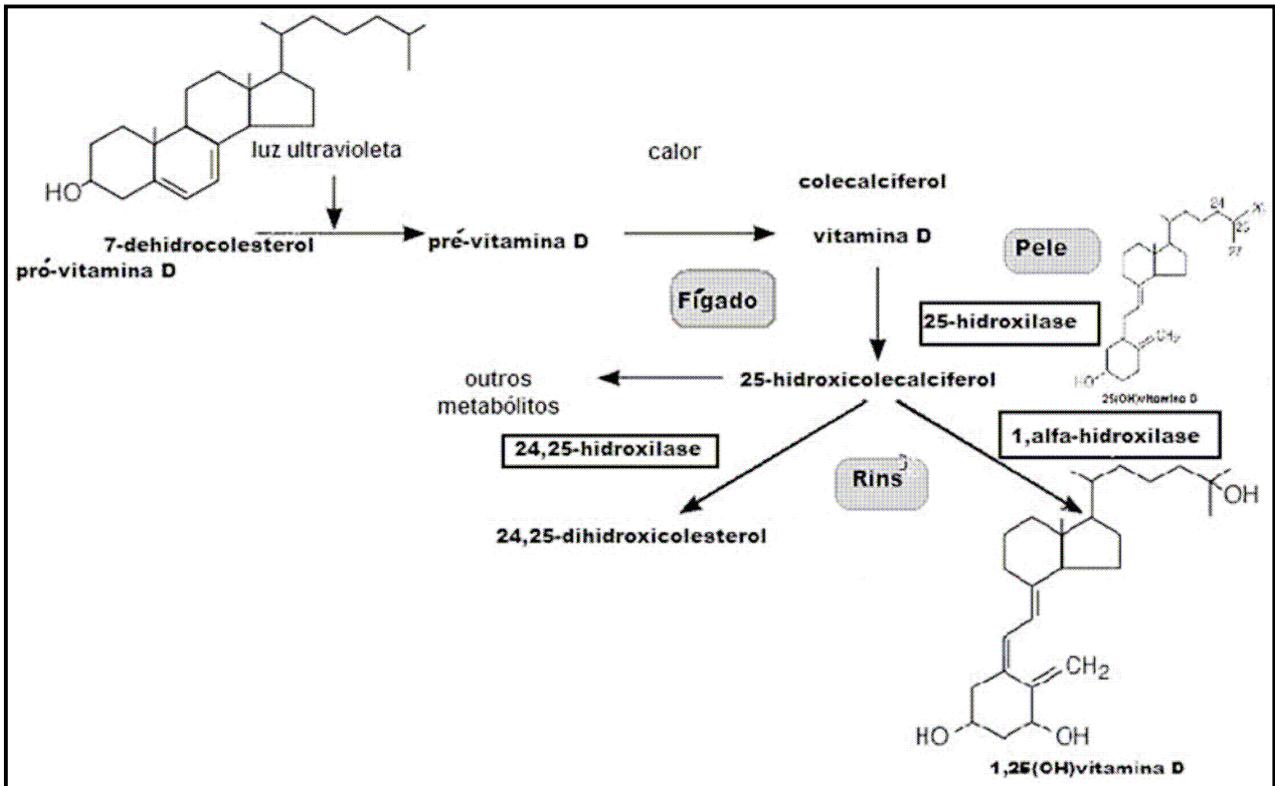
A VD proveniente da síntese em animais é denominada de colecalciferol ou vitamina D3 e a de origem vegetal é o ergocalciferol ou vitamina D2. Ambas participam dos mesmos processos biológicos e das mesmas vias de metabolização, com potências biológicas equivalentes (Castro e Pedrosa, 2005).

A VD é adquirida pela dieta através da ingestão de alimentos ricos em óleo de peixe, fígado e ovos e absorvida no intestino delgado, incorporada a quilomícrons e levadas por estes ao fígado. A fonte principal de VD (80%-90%) é proveniente da ativação que ocorre na pele a partir da exposição aos raios ultra-violeta B (UVB) presente na derme e epiderme, onde o composto 7-deidrocolesterol se transforma em vitamina D3. A luz ultravioleta, entre 290 nm e 315 nm (UVB), produz a pré-vitamina D, que forma homodímeros em cerca de 24 horas, transformando-se na vitamina D₃. Esse processo não é influenciado por alterações na temperatura externa do corpo, e todos os derivados do colecalciferol são lipossolúveis e circulam ligados a uma globulina (proteína ligadora de vitamina D) e também ligados à albumina. Esta forma não metabolicamente ativa necessita da função hepática e renal preservadas,

sendo transportada pela corrente sanguínea até o fígado, onde sofre uma hidroxilação no carbono 25 mediada pela enzima D3-25-hidroxilase (25-OHase), tornando-se a 25-hidroxi-vitamina D₃ [25OHD] ou calcidiol (cerca de 75% da VD é convertida em 25OHD ao passar pelo fígado). Nos rins, a enzima 25(OH)1 α -hidroxilase (1 α -OHase), converte 25OHD em 1 α ,25-dihidroxitamina D₃ [1,25(OH)2D], que é a forma mais ativa deste hormônio, o calcitriol (hormônio 1.000 vezes mais potente que seu precursor, o calcidiol) (vide Figura 1 - Síntese de VD). Inúmeros fatores interferem nesta “passagem renal” (diferente da fase hepática) como os níveis do PTH e do fosfato, que estimulam a atividade da enzima conversora, a 1- α hidroxilase. A VD gera cerca de 20 a 25 metabólitos, dos quais os mais importantes são: 24R,25-dihidroxitamina D₃, 24,25-hidroxitamina D e 24S,25-dihidroxitamina D₃, formados no rim pela enzima 25OHD-24-hidroxilase (Premaor e Furlanetto, 2006).

O aumento da produção de 1,25(OH)2D aumenta a depuração da 25OHD e níveis baixos de cálcio e fósforo estimulam a produção da 1,25(OH)2D. O hormônio da paratireóide se eleva quando a 25OHD está baixa, o que gera aumento na 1,25(OH)2D. Alguns hormônios, dentre eles a prolactina, o cortisol, o hormônio do crescimento e o estrógeno, também influenciam os níveis séricos de 1,25(OH)2D, gerando seu aumento.

Figura 1 – Síntese da VD



Cerca de 99% do cálcio filtrado pelo rim é reabsorvido, mesmo quando há deficiência de VD, mas um dos efeitos principais da 1,25(OH)₂D é estimular a reabsorção renal de cálcio (Premaor e Furlanetto, 2006).

Em 1997, o *Food and Nutrition Board* do Instituto de Medicina Americano determinou a ingestão de VD de 5 µg/dia (200 UI/d) para crianças, adolescentes e adultos jovens, 10 µg/dia (400 UI/d) para indivíduos acima de 51 anos e 15 µg/dia (600 UI/d) para adultos acima de 71 anos. Estas metas são bastante discutidas atualmente, e doses superiores parecem ser necessárias para manter adequado o estado nutricional da VD (Vieth, 2007).

Para que a absorção intestinal de cálcio seja considerada ótima, a 25OHD deve alcançar concentrações superiores a 80 nmol/L. Para sustentar tais níveis, deve haver obtenção (de todas as fontes) de 3600 – 4200 UI/dia de vitamina D3.

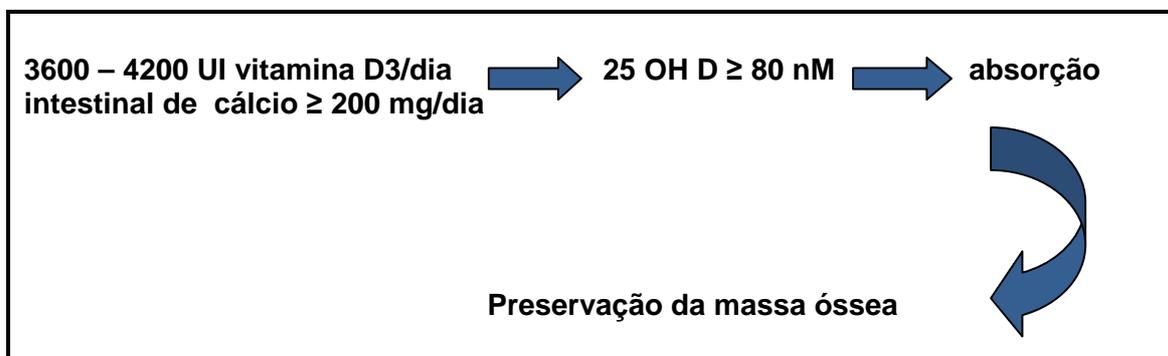


Figura 2 - Atividade de absorção intestinal de cálcio

Fonte: Heaney, 2007.

A VD é classicamente associada à regulação da absorção intestinal de cálcio. A figura 2 é ilustrativa, pois estabelece relação entre a atividade de absorção intestinal de cálcio e a ingestão oral para preservação da massa óssea. É necessária uma atividade de absorção de 16% para que uma ingestão

diária oral de cálcio de 1000-1200 mg/dia (recomendação atual para adultos) alcance o marco de preservação da massa óssea, ou seja, 200 mg de cálcio, uma vez que é a mesma quantidade de perda diária estipulada para um adulto. Conclui-se que há uma relação diretamente proporcional entre o nível de 25OHD e a absorção de cálcio e sugere ainda que esta relação tem seu ápice em torno de 80 nM de 25OHD e a partir daí atingi-se um platô (por mais que se aumente o nível de 25OHD não há mais aumento esperado na absorção de cálcio) (Heaney, 2007).

No momento que o status de VD é assegurado, no entanto, a ingesta de cálcio maior que 800 mg ao dia parece desnecessário segundo estudo de Steingrimsdottir e cols. (2005) com 2310 adultos na Islândia, e mesmo pacientes que ingeriam acima de 1200 mg/ dia de cálcio mas com VD abaixo de 10 ng/dl, tinham elevação do PTH, sugerindo que o que regula este mecanismo é a concentração de VD e não a quantidade de cálcio.

A 1,25(OH)₂D tem outras funções, como na regulação de magnésio, na secreção de prolactina pela hipófise, na liberação de insulina pelo pâncreas e na manutenção da musculatura esquelética. Atua também na pele, inibindo a proliferação de queratinócitos e de fibroblastos, e estimulando queratinócitos. O calcipotriol, análogo sintético da VD, tem sido utilizado no tratamento de psoríase com sucesso (Premaor e Furlanetto, 2006).

A 1,25(OH)₂D regula a transcrição dos genes através de um receptor de alta afinidade (VDR). Trata-se de um receptor hormonal típico nuclear, uma proteína com 50 Kda, pertencente à superfamília dos receptores esteróides, ácido retinóico e hormônios tireoidianos. Esses receptores são localizados em

órgãos alvos clássicos, nos ossos, intestino, rins e paratireóides e muitos outros tecidos e tipos de células, assim como no sistema imunológico.

Forma-se um complexo 1,25(OH)₂D-VDR que possui as seguintes ações primárias:

- Estimula absorção intestinal de cálcio e fósforo;
- Aumenta o remodelamento ósseo através da maturação de osteoclasto induzida por osteoblasto;
- Regula novos alvos genéticos envolvidos na homeostase mineral que possuem ações anabólicas e catabólicas, aumentando a formação e degradação da mineralização do esqueleto; e
- Inibe a produção de 1,25(OH)₂D (*feedback* negativo).

Nas células, estes resultados são causados pela sinalização da 1,25(OH)₂D ao se ligar ao VDR, provocados por influxo de cálcio, estimulação de MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinase*) e aumento da atividade da PKC (*Phosfo-protein kinase*). As ações ósseas e no metabolismo do cálcio acabam quando se inativa o VDR (Jurutka *et al.*, 2007).

Além da homeostase mineral óssea, o VDR também participa de mineralização de tecidos e cabelos em vertebrados. Algumas ações provocadas pela VDR em tecidos não calcêmicos não envolvem a ligação com 1,25(OH)₂D. Por exemplo, o ciclo do cabelo é grandemente afetado por *knockout* de VDR em animais e em pacientes com raquitismo VD resistente tipo II. O ácido biliar litocolate foi recentemente reconhecido como ligante do VDR no cólon, induzido por enzimas contendo citocromo P450.

Estudo recente (Styrkarsdottir *et al.*, 2008), analisando milhares de genes entre grupos populacionais na Islândia, Dinamarca e Austrália, observou

que o gene de VDR, assim como o gen LRP5, foram os que mais se associaram à densidade mineral óssea e às fraturas nestas populações de europeus e de seus descendentes.

2.2 - Fatores de risco para hipovitaminose D

Os fatores de risco são encontrados de forma diversa e conforme determinadas condições de algumas populações. **A falta de exposição aos raios ultravioletas solares** é o principal fator de risco para a hipovitaminose D. Outros fatores seriam latitude elevada (acima da latitude 35 praticamente não há formação de VD), altitude, inverno rigoroso, trabalho em ambientes fechados, uso de filtro solar (protetores com fator 8 bloqueiam 95% dos fótons de UV), hiperpigmentação da pele, tipo de vestimentas, poluição ambiental, e idade avançada.

Ainda são poucos os estudos comparativos de populações (Holick, 2007). Estudo realizado na Turquia, com mulheres saudáveis, comparou três tipos de exposição da pele ao sol, conforme o tipo de vestimenta usada. As que se vestem da forma ocidental tinham níveis séricos de 25OHD entre 65 e 41,3 nmol/L; as que somente expunham as mãos e o rosto ao sol tinham níveis entre 31,9 e 24,4 nmol/L; e as que nunca se expunham ao sol tinham níveis entre 9,9 e 5,7 nmol/L, o que evidencia que a exposição ao sol é fator primordial para a manutenção dos níveis séricos de 25OHD (Alagol *et al.*, 2000).

Existem, ainda, outras evidências da necessidade dos raios solares para se manter níveis adequados de VD, dentre as quais a variação sazonal. Em

regiões do planeta menos expostas à luz solar, no inverno, quando há menor exposição da pele aos raios, é maior o risco de hipovitaminose D (Mosekilde, 2005).

Populações vivendo em latitudes ao norte têm maior risco de desenvolver insuficiência de VD durante o inverno, e a incidência do problema tem sido documentada em estudos em crianças e adultos nos Estados Unidos e em outros países. Devido ao zenith do ângulo de incidência dos raios solares, a maior parte dos fótons dos raios UVB é absorvida pela camada de ozônio da Terra durante 4 a 5 meses por ano nas altas latitudes, fazendo com que pouca VD seja produzida na pele. 42% dos adultos e 29% de meninas adolescentes entre 12 e 19 anos tinham concentrações de 25OHD menor que 50 nmol/l numa população estudada na região do Maine. O nível mais baixo de VD nestas populações ocorre no fim do inverno e o mais elevado no fim do verão (Sullivan *et al.*, 2005).

Na figura abaixo se observa, no *mapa mundi*, a exposição de raios UVB conforme a época do ano em ambos os hemisférios (as cores mais claras para as escuras representam de regiões de menos irradiação para de mais irradiação de UVB) :

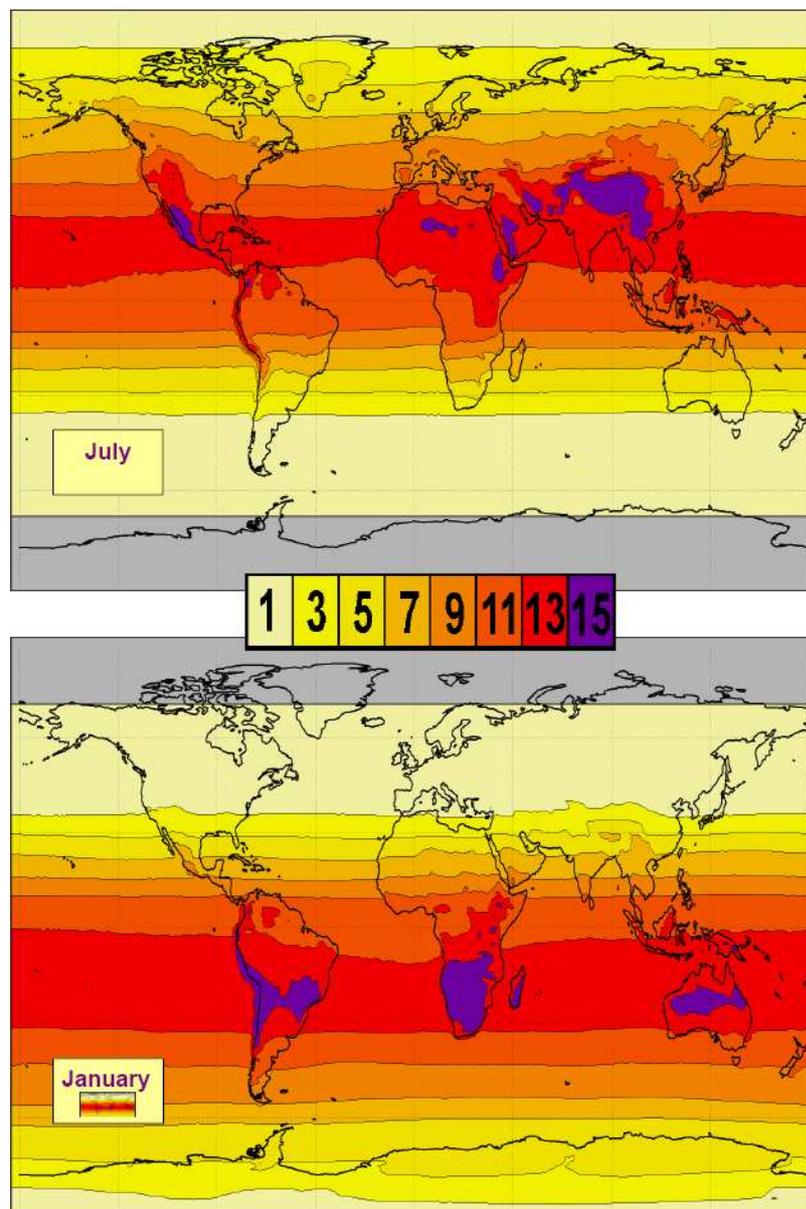


Figura 3 – Mapa Mundi com irradiação UVB comparando julho e janeiro

Fonte: Vanicek *et al.*, 1999

Ao se estudar a concentração plasmática média de 25OHD em adolescentes neozelandesas, os achados demonstraram que era 47 nmol/l nas meninas e 52 nmol/l nos adolescentes do sexo masculino. Observa-se que a diferença entre concentração de 25OHD é diferente entre a primavera e o verão, sendo de 31 nmol/L para as mulheres e 28 nmol/l para os homens. Mulheres obesas tiveram status de 25OHD mais baixo do que mulheres com o peso normal - os autores interrogaram se o motivo deste achado foi pela falta

de exposição ao sol deste grupo ou por haver sequestro da VD no tecido adiposo. Mulheres vivendo no sul do país tinham concentrações mais baixas do que as que viviam no norte. Vale lembrar que a latitude da Nova Zelândia é 35-47° S, próximo ao Equador. As populações estudadas tinham origem étnica diferentes, com os Maori, habitantes do Pacífico com pele mais escura do que os neozelandeses de origem européia. Este estudo conclui que a prevalência de insuficiência de VD em neozelandeses, pode exigir estratégias de saúde pública para se alterar o status de VD (Rockell *et al.*, 2006).

Em nosso meio, Genaro e cols. (2007) analisando aspectos nutricionais demonstraram uma ingestão média baixa de VD, de 4,2 μ /dia (168 UI/d). Pinheiro e col. (2007) de forma semelhante, avaliando a ingestão de 2400 brasileiros com mais de 40 anos de todos os estados, encontraram uma média de 1,8 μ (72 UI/d). No Brasil, não há o hábito de consumo de leite e derivados, gema de ovo, assim como não se costuma mensurar o conteúdo de VD nos alimentos, e o país carece de uma política de enriquecimento e fortificação de alimentos com VD (Martini, 2008). Nos países escandinavos e nos Estados Unidos, onde há políticas de fortificação de alimentos com VD, apesar do clima e da latitude, a incidência de hipovitaminose D tem sido observada em menores índices que em países ensolarados e mais próximos do equador (Lips *et al.*, 2001).

Complementando essa visão, estudos realizados na cidade de São Paulo com homens jovens saudáveis demonstraram o efeito da exposição ao sol na concentração de 25OHD, demonstrando, por meio de coleta de sangue, que a média do grupo foi 78.7 ± 33.1 nM. Para definir as concentrações normais, parâmetros como atividade ocupacional, sazonalidade e hábitos relatados

sobre exposição solar foram consideradas. Delimitou-se que concentrações acima de 74.5 nM como de ótimo nível de 25OHD, o que foi obtido durante o verão para 75% do grupo de não médicos incluídos na pesquisa (médicos residentes tinham concentrações plasmáticas mais baixas de VD) (Maeda *et al.*, 2007).

Outro fator para hipovitaminose D é **a idade**, pois a capacidade da pele em sintetizar o hormônio na pele diminui com o avançar dos anos. É preciso, entretanto, se associar este fator a outros correlatos, como pouca exposição de idosos ao sol, o uso de roupas que cobrem o corpo, a falta de mobilidade, o uso de múltiplos medicamentos concomitantes, dentre outros (Premaor e Furlanetto, 2006).

Estudo com uma população idosa em São Paulo demonstrou a influência da radiação UVB na produção de 25OHD, concluindo que os níveis de irradiação no verão, superiores aos do inverno, foram eficazes no aumento de produção de 25OHD (Saraiva *et al.*, 2005).

Estudo sobre a deficiência de VD e hiperparatireoidismo secundário em homens com mais de 50 anos revelou que 87,2% dos portadores de osteoporose apresentavam hipovitaminose ou insuficiência de VD, e 56,7% tinham elevação de PTH, sobretudo nos idosos acima de 70 anos. Embora não definindo um ponto de corte para valores de 25OHD abaixo do qual se pudesse detectar elevação de PTH, os pesquisadores concluíram que há uma evidente relação entre deficiência de VD, hiperparatireoidismo secundário e osteoporose em homens, e essa relação se intensifica com o avanço da idade, o que demonstra a necessidade de suplementação de VD no tratamento da osteoporose em homens idosos (Lopes *et al.*, 2008).

Pacientes com mais de 60 anos têm menor secreção gástrica e deficiência na absorção de cálcio e VD, bem como diminuição da metabolização da 25OHD nos rins e maior resistência ao calcitriol, e diminuição da concentração dos receptores VDR nas células intestinais. Várias **doenças e/ou condições cirúrgicas do trato gastrointestinal (TGI)** levam a perda óssea por má absorção de VD e minerais (Ca e P). Gastrectomia parcial, doenças intestinais inflamatórias, insuficiência pancreática crônica, alteração do trato biliar e procedimentos de *bypass* cirúrgico são causas de má absorção de VD e cálcio podendo ocasionar grave perda óssea (ex.: gastrectomia Billroth II, que isola o intestino delgado proximal), síndromes inflamatórias intestinais, sendo a mais grave na Doença Crohn (principalmente quando afeta o intestino delgado onde é absorvida a VD). As cirurgias bariátricas que vêm se tornando comum com procedimentos disabsortivos (*Bypass* jejunoileal, *bypass* gástrico com anastomose em Y-de-Roux e derivação biliopancreática com reanastomose da alça do duodeno e jejuno no íleo distal em conexão com estômago) levam a substancial perda de peso e má absorção da VD e cálcio (Abreu *et al.*, 2004). 60% dos pacientes submetidos a estes procedimentos podem ter alguma perda óssea e podem apresentar osteomalácia ou osteoporose. Estudo com 82 pacientes mostrou que 50% tinham 25OHD menor que 52 ng/ml e 63% com PTH aumentado (Froicu *et al.*, 2003). Recomenda-se, portanto, atenção à reposição de VD para pacientes submetidos a procedimentos de *bypass*.

A **doença crônica renal (DCR)** vem sendo reconhecida como um problema de saúde pública. Mais de 2 milhões de pessoas precisarão de um transplante ou de hemodiálise devido ao envelhecimento da população e da

prevalência da Diabetes Mellitus tipo 2 (*US Renal Data System, 2003*). Esta doença é acompanhada pela diminuição da produção de 1,25(OH)₂D o qual tem o seu nível determinado pela redução da massa renal com a diminuição da 1 α -hidroxilase disponível para a conversão em 25(OH)D. Somando-se a isso, a hiperfosfatemia, a acidose metabólica e outras toxinas urêmicas não-identificadas também suprimem a atividade da 1 α -hidroxilase e a síntese da 1,25(OH)₂D. A deficiência progressiva de 1,25(OH)₂D (calcitriol) com a perda da filtração glomerular renal leva ao desenvolvimento de hiperparatieroidismo secundário, nos pacientes em diálise, e a prevalência é de 50%. Os valores de PTH chegam até duas vezes do limite normal, em relação a população em geral, ocasionando aumento do remodelamento ósseo em pacientes com doença renal crônica. Segundo recomendação da *Kidney Disease Outcomes Quality Improvement (K/DOQI)*, os valores séricos de PTH são o melhor marcador de remodelamento ósseo, sendo considerado como valor alvo de PTH 150-300 pg/ml para pacientes em diálise. O tratamento do hiperparatireoidismo secundário por insuficiência renal é complexo e requer compostos de VD e carbonato e cálcio (Moe, 2007).

2.3 - VD e massa óssea: osteoporose e fraturas

Baixas concentrações de 25OHD pressupõem concentrações elevadas de PTH (associação inversamente proporcional). Esta tendência tem sido confirmada em basicamente todos os estudos (Chapuy *et al*, 1992) sendo bifásica. Há um ponto de inflexão no nível de 25OHD abaixo do qual se estabelece a associação inversamente proporcional e acima do qual é variável.

Então, este ponto tem sido buscado como o valor mínimo de referência para 25OHD, já que abaixo deste há elevação concomitante de PTH e provável perda de massa óssea. Vários estudos (Sahota *et al.*, 2006; Chapuy *et al.*, 1992) assumem este ponto variando de 50 – 80 nmol/L de 25OHD. Estas conclusões, porém, são limitadas pelo impacto da ingestão de cálcio que, por sua vez, tem associação inversa com o ponto de inflexão. Interessante notar que não é raro concomitância de níveis reduzidos de 25OHD com PTH inapropriadamente normal ou baixo, e a associação obtida entre 25OHD e o PTH muitas das vezes é de pequena magnitude e pode revelar variabilidade individual, principalmente em idosos (Maeda *et al.*, 2003a; Maeda *et al.*, 2003b).

Sahota e cols. (2006) demonstraram de forma elegante que a deficiência de magnésio pode ser a causa da não elevação do PTH em pacientes com osteoporose e deficiência de VD, pois este íon está diretamente implicado na regulação e síntese enzimática da produção do PTH e na sua expressão gênica juntamente com o sensor de cálcio. A causa da hipomagnesemia ainda é incerta. A ingestão diária de magnésio recomendada é de 300 a 350 mg sendo que 30% é absorvido, e acredita-se que esta absorção varia conforme a ingestão concomitante de fibras, fitatos, produtos dietéticos, cafeína e cálcio. No estudo referido acima, após um teste rápido de infusão de magnésio, pacientes com hipovitaminose D recuperavam a capacidade de elevação do PTH. Os autores concluíram que este é um ponto a ser mais investigado em pacientes com baixa VD e PTH normal.

Estudo global (Lips *et al.*, 2001) para avaliar o status de VD e a função da paratireóide em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, foi

realizado com a população do estudo multicêntrico MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Clinical Trial*) composta por 7564 mulheres em 25 países de 5 continentes, todas com osteoporose. Observou-se uma média global de 25OHD de $70,8 \pm 30,9$ nmol/L. Valores abaixo de 25 nmol/L (concentração considerada de deficiência de VD) foi observado em 4.1% da população estudada, variando de 0% na região sudeste da Ásia a 8.3% no Sudeste Europeu. 24% das pacientes estavam com concentrações entre 25 - 50 nmol/L e houve grande variação sazonal com valores mais baixos em todas as regiões nos meses de inverno. Houve associação da 25OHD apenas com a densidade mineral óssea (DMO) do trocanter e somente quando a 25OHD estava abaixo de 25 nmol/L. Observou-se 30% de elevação do PTH neste grupo. Condizente com outro estudo em vários países (Wielen *et al.*, 1995), a prevalência de baixas concentrações de 25OHD teve menor incidência na América do Norte e no Norte Europeu, em contraste com a Europa Central e o Sudeste Europeu (Itália, Espanha, seguidas de Hungria, Suíça e França, sendo menos prevalente na Dinamarca e Noruega), onde foram observados maiores índices de hipovitaminose D, provavelmente pelo fato de se realizar fortificação dos alimentos com VD nos Estados Unidos e pelo alto consumo de peixes no Norte Europeu onde também há fortificação dos alimentos. Portanto, embora a influência da irradiação solar seja importante, este estudo não revelou esta relação direta da VD com a proximidade do equador, revelando um padrão inverso do esperado.

Abaixo, tabela do estudo de Lips (2001) com os valores das concentrações de 25OHD nos países investigados:

Tabela 1 - Concentrações plasmáticas médias de 25OHD e prevalência de 25OHD menor de 25, 25-50 e maior de 50 nmol/L de acordo com o país

Região	País	Latitude	n	Idade	25OHD (nmol/L)	Status Vitamina D		
						%<25 nmol/L	%25-50 nmol/L	%>50 nmol/L
Norte da Europa	Dinamarca	56	258	68.1 ± 6.2	75.0 ± 30.7	5.0	18.2	76.7
	Finlândia	60-64	139	65.9 ± 6.0	71.2 ± 26.1	2.9	19.4	77.7
	Noruega	59-70	848	67.3 ± 5.9	89.6 ± 29.3	0.1	8.5	91.4
	Suécia	57-62	125	68.2 ± 5.9	86.0 ± 26.8	0.8	5.6	93.6
	Total			1370	67.4 ± 6.0	84.7 ± 29.9	1.4	11.2
Europa Central	Áustria	48	23	67.5 ± 6.8	80.4 ± 43.1	4.4	17.4	78.3
	Bélgica	51	262	65.5 ± 7.4	69.2 ± 33.9	4.6	30.5	64.9
	Rep. Checa	50	55	62.3 ± 6.5	58.9 ± 30.8	7.3	43.6	49.1
	França	44-50	58	66.6 ± 6.6	67.1 ± 41.4	10.3	27.6	62.1
	Alemanha	48-53	31	63.9 ± 7.7	57.7 ± 28.9	6.5	41.9	51.6
	Holanda	52	345	67.6 ± 6.3	70.3 ± 34.9	5.8	25.8	68.4
	Polônia	51	152	64.6 ± 5.6	55.2 ± 33.5	12.5	45.4	42.1
	Eslováquia	49	17	64.2 ± 9.2	50.2 ± 34.4	17.7	35.3	47.1
	UK	50-57	253	67.1 ± 6.7	64.8 ± 28.9	6.3	32.8	60.9
Total			1196	66.2 ± 6.8	65.9 ± 33.9	6.9	2.1	61.0
Sul da Europa	Hungria	47	187	62.1 ± 7.8	64.0 ± 29.6	2.7	34.8	62.6
	Itália	38-45	200	62.6 ± 6.5	55.9 ± 28.6	12.5	33.5	54.0
	Israel	32	79	67.0 ± 6.6	72.7 ± 27.7	1.3	16.5	82.3
	Eslovênia	46	31	63.7 ± 7.7	53.3 ± 30.8	22.6	29.0	48.4
	Espanha	37-43	132	64.1 ± 7.9	59.9 ± 34.5	10.6	31.1	58.3
	Total			629	63.3 ± 7.4	61.1 ± 30.6	8.3	31.0
América do Norte	Canadá	44-54	425	65.4 ± 6.9	76.3 ± 30.3	2.6	15.8	81.7
	Estados Unidos	25-47	3149	67.1 ± 7.3	68.4 ± 28.3	3.5	25.8	70.7
	Total			3574	66.9 ± 7.3	69.4 ± 28.7	3.4	24.6
América Latina	Argentina	35	402	65.7 ± 7.3	61.5 ± 28.9	6.5	35.3	58.2
	Mexico	20	89	65.7 ± 7.4	66.8 ± 26.6	2.3	28.1	69.7
	Total			491	65.7 ± 7.3	62.5 ± 28.5	5.7	34.0
Região	País	Latitude	n	Idade	25OHD (nmol/L)	Status Vitamina D		
						%<25 nmol/L	%25-50 nmol/L	%>50 nmol/L
Sudeste Asiático	Singapura	1	51	65.8 ± 6.8	80.4 ± 15.5	0.0	0.0	100.0

Pacífico	Australia	20-38	190	67.5 ± 6.8	82.7 ± 32.0	1.1	16.3	82.6
	Nova Zelândia	37.43	63	66.4 ± 7.1	64.5 ± 28.8	1.6	42.9	55.6
	Total		253	67.2 ± 6.8	78.1 ± 32.1	1.2	22.9	75.9
Total			7564	66.5 ± 7.1	70.8 ± 30.9	4.1	24.3	71.7

Fonte: Lips *et al.*, 2001

Outra investigação epidemiológica internacional mais recente (Lips *et al.*, 2006) demonstrou em mulheres com osteoporose em inúmeros países e latitudes, que existe uma alta prevalência de concentrações inadequadas de VD. Valores regionais mais altos foram encontrados na América Latina, e mais baixos no Oriente Médio. No estudo global, 64% das mulheres tiveram níveis séricos inadequados (menor que 30ng/mL). Em países não equatoriais, mulheres recrutadas durante os meses de inverno revelaram as concentrações plasmáticas mais baixas de 25OHD.

O aumento da concentração de PTH secundário à deficiência de VD é considerado o principal mecanismo responsável pelo aumento da incidência de fraturas de quadril em idosos, principalmente acima dos 70 anos nos homens e em média de sete anos após a menopausa em mulheres (Klein, 1999). A morbi-mortalidade de fraturas nesta população é alarmante: um estudo europeu, *The Pícaros Prospective Study* (Venrejoule *et al.*, 2004), acompanhou durante dois anos os idosos após fratura de quadril e os autores chegaram à conclusão que, se não evoluíram para óbito (39%), ficavam dependentes (38%), necessitando de ajuda para comer, se vestir, e realizar necessidades básicas de higiene. Este dado é muito importante, uma vez que avalia não só a mortalidade destes indivíduos, mas também o impacto econômico para a família, que necessita de um ou mais ajudantes, inclusive profissionais ou arcar

com despesas de instituições de saúde; e para o governo, pela perda de indivíduo em idade economicamente ativa que passa a auxiliar o idoso, além dos gastos com a internação de pacientes com fratura (Venrejou *et al.*, 2004).

A **osteoporose**, doença ainda pouco diagnosticada e tratada (Russo *et al.*, 2003) atinge 30% das mulheres nos Estados Unidos entre 60 e 70 anos, e 66% das mulheres acima de 80 anos. A estimativa atual é que cerca de 47% das mulheres acima de 50 anos sofram uma fratura por osteoporose (Lindsay *et al.* 2001). Estudos demonstram que a reposição de vitamina D pode reduzir o risco de fraturas, tanto de quadril quanto as demais fraturas não vertebrais (Fontes *et al.*, 2008). A correlação da osteoporose e fraturas atraumáticas com a hipovitaminose D é um tema relevante que vem sendo discutido na literatura (Lips *et al.*, 2006; Lips *et al.*, 2001), mas ainda não existe um consenso entre os pesquisadores acerca do nível sérico ideal de 25OHD para evitar as fraturas.

Acredita-se, entretanto, que a deficiência de VD cause impacto sobre as **fraturas**, influenciado não apenas pela perda da DMO que ocorre com o envelhecimento - uma vez que se demonstrou, em idosos, correlação positiva dos níveis de 25OHD com a DMO do colo do fêmur, mas também ligado a aspectos indiretos ao influenciar o sistema neuro-muscular, onde a deficiência de VD causaria fraqueza muscular, alterando o equilíbrio e propiciando um maior índice de quedas em mulheres e homens de idade mais avançada (Castro e Pedrosa, 2005). A proteção está no fato da VD diminuir o risco de quedas em 22%, por ter um papel no funcionamento e equilíbrio neuro-muscular (Lips *et al.*, 2006). Pedrosa e Castro (2005) revisaram o papel da VD na função neuro-muscular: na célula muscular esquelética, essa vitamina atua

por meio do mecanismo de ligação a um receptor nuclear e pela ligação a um receptor de membrana, realizando ações que transportam o cálcio, realizam a síntese protéica e a velocidade da contração muscular. Considerando-se que na fase idosa da vida, as quedas são muito comuns, a suplementação associada de VD e de cálcio em idosos deficientes pode auxiliar para a melhoria da função neuro-muscular.

Recentemente observou-se que as **fraturas vertebrais** são as fraturas por osteoporose mais comuns, porém pouco diagnosticadas (Delmas *et al.*, 2003). A identificação das fraturas vertebrais osteoporóticas é importante, pois estudos comprovaram que esta identificação é um potente fator, independente de predição de novas fraturas, tanto na coluna quanto nas demais regiões do esqueleto (Lindsay *et al.*, 2001; Damiano *et al.*, 2006). Dois terços dos pacientes que sofrem fraturas de colo de fêmur são portadores de deficiência de VD (Venrejou *et al.*, 2004; Bandeira *et al.*, 2002; Dawson-Hughes *et al.*, 1997; Chapuy *et al.*, 1992), porém, temos ainda poucos dados sobre a prevalência de fraturas vertebrais na América Latina e no Brasil (Clark *et al.*, 2008) e, mais especificamente, na cidade do Rio de Janeiro.

Comunicação em congresso brasileiro, de Lopes e cols. (2008), revelou a associação de 25OHD com fraturas vertebrais (em 580 mulheres com mais de 65 anos numa comunidade de São Paulo), sendo que a dosagem de VD foi um fator independente de risco para fraturas moderadas e graves.

Seton e cols. (2005) estudaram pacientes com fraturas em comunidade de indivíduos acima de 55 anos, dos quais 88% apresentavam diagnóstico de osteoporose ao exame de densitometria óssea e ou apresentavam

concentrações baixas de VD, recomendando acesso de rotina à medida a ambos: DMO e avaliação da dosagem de 25OHD em pacientes com fraturas.

A ingestão ótima de cálcio foi definida como 1200 mg/dia para mulheres e homens com 50 ou mais anos, porém, é importante realçar que o uso exclusivo de cálcio não confirmou a diminuição do risco de fratura osteoporótica, pois resultou em discreta alteração dos níveis de 25OHD de 15,2 ng/ml para somente 24,8 ng/ml, demonstrando que a prescrição de cálcio, isoladamente, não é suficiente para diminuir os riscos de fratura (Fontes *et al.*, 2008).

Existe ainda controvérsia se a VD associada à suplementação de cálcio é eficaz na prevenção das fraturas osteoporóticas. Bischoff-Ferrari e cols. (2005) demonstraram, por meio de análise de grandes ensaios clínicos randomizados controlados e duplo-cegos (Vide Tabela 2), que a suplementação oral de 700 – 800 UI de VD por dia seria a dose adequada para reduzir o risco de fraturas do quadril e não vertebral, concluindo que a dose de 400 UI diária que se preconizava anteriormente não era suficiente. Concluíram que a ingestão diária próxima de 1000 IU/d de VD permite se chegar a essa concentração ideal para se evitar perda óssea (sendo que talvez alguns indivíduos necessitem de uma quantidade maior para obter essa concentração). Abaixo tabela com os principais estudos analisados na literatura:

Tabela 2 – Concentrações de 25OHD, PTH e redução de fraturas não vertebrais à suplementação com vitamina D3

Estudo (referência)	Dose (IU/d)	25OHD (nMol/L)	PTH (%)	Efeitos significativos na fratura não vertebral
Chapuy <i>et al.</i> , 1992	800*	100	-47	Sim
Chapuy <i>et al.</i> , 2002	800*	100	-33	Sim
Dawson-Hugues <i>et al.</i> 1997	700*	112	-28	Sim
Trivedi <i>et al.</i> , 2003	820	74	?	Sim
Grant <i>et al.</i> , 2005	800*	63	-13	Não
Jackson <i>et al.</i> , 2006	400*	59	?	Não
Lips <i>et al.</i> , 1996	400	54	-6	Não
Meyer <i>et al.</i> , 2002	400	64	?	Não

* Suplemento de cálcio dado ao grupo com VD e grupo placebo
 Fonte: Dawson-Hugues e Bischoff-Ferrari, 2007 (tradução nossa)

2.4- Diagnóstico da deficiência e da insuficiência de VD

A deficiência de VD é definida pela ocorrência de osteomalácia ou raquitismo com manifestações clínicas evidentes. Atualmente, com a presença de hiperparatireoidismo secundário, criou-se as bases para a insuficiência de VD, situação assintomática mas que, em longo prazo, ocasiona a osteoporose e aumento de risco de fraturas (Mosekilde, 2005).

Em termos clínicos, a hipovitaminose D se associa à dor e fraqueza muscular (miopatia proximal), o que pode aumentar o risco de quedas na velhice e o risco de fraturas. Nos adultos, como as placas epifisárias já estão fechadas, a doença começa e se manifesta de forma mais branda do que o

raquitismo em crianças. Na osteomalácia (presente em formas graves de deficiência de VD), há comprometimento da mineralização óssea e deformidades, que podem aparecer em fases avançadas da doença. Na fase inicial pode ser indistinguível da osteoporose, mas com a progressão podem aparecer pseudo-fraturas ou zonas de Looser, assim como dor óssea. Na osteoporose, diferente da osteomalácia, a mineralização é normal, mas há redução da massa óssea total, sendo mais proeminente na coluna lombar e punho na pós-menopausa e no quadril na osteoporose senil (regiões mais freqüentes de fraturas) (Parfitt, 1988).

Na hipovitaminose D pode haver hipocalcemia, logo compensada pelo hiperparatireoidismo (que promove mobilização de cálcio dos ossos, inibe a depuração no rim de cálcio e aumenta a de fosfato). O cálcio, portanto, pode estar levemente baixo ou normal. A fosfatase alcalina pode estar elevada e pode refletir a perda óssea progressiva (Lips *et al.*, 2001). Deve-se atentar e não se pode esquecer de excluir o hiperparatireoidismo primário, que pode coexistir em pacientes com deficiência e insuficiência de VD e obscurecer o diagnóstico; nestes casos, após a correção da hipovitaminose D, há elevação inapropriada de PTH e hipercalcemia.

A dosagem de 25OHD (que tem meia vida de três semanas) no plasma é atualmente considerada como o marcador mais adequado para se avaliar e monitorizar o status nutricional de VD no organismo humano (Shepard e DeLuca, 1980). A forma biológica mais ativa, o metabólito 1,25(OH)D, não é utilizado com este propósito por permanecer inalterada ou mesmo elevada em casos de osteomalácia moderada e no hiperparatireoidismo secundário, e as concentrações plasmáticas de 25OHD são 100 vezes mais altas no plasma que

a 1,25(OH)₂D que é convertida localmente nas células, proveniente da 25OHD, cobrindo as necessidades dos tecidos (Mosekilde, 2005). Caracteriza-se como hipovitaminose D concentrações plasmáticas de 25OHD abaixo do limiar considerados suficientes para manutenção de uma secreção normal de PTH pelas paratireóides. Na insuficiência de VD, se evidencia elevação nas concentrações de PTH circulantes, traduzindo um hiperparatireoidismo secundário, com redução da fração ativa de 1.25(OH)₂D, que aumenta a reabsorção óssea e, conseqüentemente, o risco de fraturas (Dawson-Hughes *et al.*, 2005).

Conforme abordamos anteriormente, ainda não há, entretanto, uma definição aceita globalmente para qual seria o valor de normalidade de 25OHD para a população. Diversos estudos tentaram definir um ponto de corte ideal de 25OHD baseados no nível abaixo do qual os valores séricos de PTH se elevam, mas este nível tem variado em cada país onde foi pesquisado (Lips *et al.*, 2001). Em crianças e jovens, demonstrou-se que, com a dosagem de 25OHD na concentração plasmática de 70 nmol/l quase sempre se observa supressão do PTH (Vieth *et al.*, 2003). Nos idosos acima de 70 anos, é provável que seja necessário elevar este nível para mais próximo de 100 nmol/l para se conseguir suprimir o PTH (Vieth *et al.*, 2003). A classificação desenvolvida por Freaney e cols. (1993) tem sido amplamente utilizada para definir o *status* de VD, e refere como concentrações plasmáticas desejáveis de 25OHD valores acima de 100 nmol (ou 40 ng/ml) para idosos. Deficiência para concentrações menores que 25 nmol/l, insuficiência entre 25-50, níveis inadequados.

Os primeiros trabalhos sobre hipovitaminose D utilizavam os valores de referência do laboratório Nichols: 23 a 113 nmol/L(9,2 a 45,2 ng/mL), porém com o surgimento de estudos em diferentes regiões do planeta estes valores passaram a ser questionados. Da mesma forma, havia dificuldade na comparação dos testes diagnósticos existentes. Em 1999, foi publicado o primeiro estudo comparando vários métodos utilizados na prática clínica (a cromatografia de alta performance-HPLC considerada o padrão ouro, o Radioimunoensaio - RIE e ensaio protéico competitivo – CBP foram comparados). A técnica de CBP obteve os valores mais elevados de 25OHD e os mais baixos foram pelo HPLC, em 104 amostras idênticas em cinco laboratórios da União Européia (Lips *et al.*, 1999). Nos Estados Unidos, apesar de alguma variação, os métodos HPLC e o RIE foram comparáveis (Binkley, 2004).

Acredita-se que o mais prudente é, efetivamente, se avaliar o valor normal de cada população, para cada método e cada laboratório, preferindo-se laboratórios que façam o controle periódico dos ensaios e *kits* utilizados (Hollis, 2004).

2.5 - VD e outras doenças

Estudos observacionais sugerem que baixas concentrações de 25OHD associam-se a condições graves de saúde que incluem neoplasias, doença cardiovascular e *diabetes mellitus*, esclerose múltipla, doenças imunológicas e predisposição a infecções como tuberculose (Mosekilde, 2005). São necessários estudos desenhados para este importante tema e, abaixo (apesar

de não ser tema precípua de nossa tese, merece destaque pela grande importância clínica) discorreremos sobre doenças crônicas que atingem idosos, população alvo de nosso trabalho.

- **Neoplasias: Câncer de próstata, mama, colorretal**

Diferentes células neoplásicas expressam o gene VDR da VD, incluindo as células da mama, cólon, próstata, e células leucêmicas, sendo que a 1, 25OHD tem revelado um papel inibidor sobre estas células. O mecanismo de ação não foi inteiramente elucidado, mas inclui ações de regulação no ciclo das células, estimulação e diferenciação, inibição do estímulo de crescimento, inibição da angiogênese e aumento da apoptose das células malignas (Van den Bemd e Chang, 2002).

Nos Estados Unidos, **o câncer de próstata** é a terceira causa de morte por câncer na população masculina, e dentre os principais fatores, tem-se a raça, a genética e a idade. É sabido que pessoas idosas têm menor exposição ao sol, sendo mais freqüentemente deficientes em VD (Krishnan *et al.*, 2007). A hipótese levantada por Schwartz e Hulka (1990), a partir de suas observações em taxas de mortalidade por câncer de próstata e exposição geograficamente determinada aos raios UVB nos Estados Unidos, é que a VD pode reduzir o risco de desenvolver esta neoplasia. Estudo realizado por Krishnan e cols (2007) investigou os efeitos do calcitriol e de seus análogos no estabelecimento e crescimento de câncer de próstata em ratos xenotransplantados imunossuprimidos e mostraram redução significativa no tamanho e volume do tumor. Esse modelo *in vivo* ofereceu um valioso

instrumento para estudar os efeitos inibitórios do calcitriol e seus análogos enquanto avalia-se sua tendência de causar hipercalcemia e valida-se seu uso potencial em estudos clínicos. A maior latência do câncer de próstata nos fornece um período de oportunidade de intervenção por agentes químioprotetores, e o calcitriol podem ter um potencial para ser usado como agente químioprotetores no câncer de próstata (Krishnan *et al.*, 2007).

Estudo *in vitro* mostrou que a 1,25(OH)₂D modula as proteínas-chaves envolvidas na sinalização da proliferação, da diferenciação e da sobrevivência das células epiteliais mamárias normais. Efeitos semelhantes da 1,25(OH)₂D (anti-proliferação e pró-diferenciação) têm sido observados em células cancerosas que apresentam o receptor VDR, indicando que esta transformação por si não finda a sinalização da VD. De interesse particular, os efeitos da 1,25(OH)₂D não estão restritas às células dependentes de estrogênio. Estudo epidemiológico relatou correlações inversas entre as medidas de exposição ao sol, a VD da dieta e a mortalidade por câncer de mama. Em alguns estudos, mas não todos, baixas concentrações séricas de 1,25(OH)₂D foram associadas ao aumento de câncer de mama ou à progressão desta doença, e mulheres com 25OHD em concentrações abaixo do ideal mostraram densidade mamária aumentada na mamografia (Welsh, 2007).

Algumas células de **câncer de mama** transformadas demonstram sensibilidade reduzida a 1,25(OH)₂D, sugerindo que a via da VD possa estar desregulada durante o desenvolvimento do câncer. São múltiplos os mecanismos que contribuem para esta resistência, incluindo perda da expressão do VDR, alterações nos receptores co-reguladores e expressão exacerbada do CYP24, a enzima que cataboliza a 1,25(OH)₂D. A expressão

exacerbada de proteínas apoptóticas e oncogenes mostrou interferência na sinalização da VD. Estas informações indicam que as células cancerosas utilizam múltiplos mecanismos para escapar dos efeitos regulatórios negativos de crescimento exercidos pela via de sinalização da vitamina D (Welsh, 2007).

Garland e cols. (1990) formularam a hipótese que a VD pode reduzir o índice de **câncer colorretal** na medida em que há exposição da pessoa à radiação UVB. Desde então, várias outras pesquisas e estudos baseados nos níveis de vitamina D, foram realizados com o intuito de comprovar e corroborar tal hipótese. Foi visto também que o melhor indicador nutricional de Vitamina D é a concentração no plasma ou soro de 25OHD, que parecer ser inversamente associada ao risco de câncer colorretal (Grant e Garland, 2004).

Indivíduos da raça negra têm um maior risco para desenvolver neoplasias do sistema digestivo e um dos motivos talvez seja por possuírem menores concentrações de 25OHD, causado principalmente por ter mais melanina em sua pele que impede absorção de raios UVB. Fortes evidências biológicas suportam essa idéia epidemiológica, apesar de muitas hipóteses terem sido elaboradas para justificar essa diferença entre raças, como por exemplo: diferenças genéticas; acesso desigual aos cuidados médicos; diferença de estilo de vida e dietas (Schwartz e Hulka, 1990).

- **Doença cardiovascular e Diabetes Mellitus**

O VDR é encontrado no miócito cardíaco e nas células de músculos lisos na parede dos vasos, portanto, é possível que a VD e derivados tenham um efeito direto no **sistema cardiovascular**. Na população geral, os baixos

níveis de calcidiol e calcitriol estão associados à doença cardíaca congestiva e à pressão alta. Em pacientes idosos, o uso de colecalciferol tem demonstrado reduzir os valores sistólicos da pressão arterial (Moe, 2007).

Foi constatado que mais de 70% de pacientes em diálise morre por doença cardiovascular e seria possível também que calcitriol ou seus análogos tenham impacto sobre a sobrevivência. No estudo de McGonigle e cols. (1984), com 44 pacientes sob diálise, os valores baixos de 25OHD eram inversamente correlatos à hipertrofia de ventrículo esquerdo, e após seis semanas com tratamento de colecalciferol intravenoso houve uma melhora da hipertrofia.

Há também evidências crescentes que a aterosclerose é uma doença crônica inflamatória onde estão envolvidos o fator de necrose alfa (TNF- α) e a interleucina 6(IL-6). Recentemente provou-se que a 1,25(OH) $_2$ D pode suprimir citocinas *in vivo*, e a TNF- α está inversamente associada à 25OHD no plasma *in vivo* (Mosekilde, 2005). Estudo de Douglas e cols. (1991) com infarto agudo do miocárdio e associação com o polimorfismo do VDR têm sido avaliados, incluindo a maior causalidade de morbidade cardiovascular associada à baixa concentração de 25OHD nos meses de inverno na Inglaterra.

Estudos comprovaram (Nyomba *et al.*, 1984; Simpson e Weishaar, 1988) que a deficiência de VD inibe a secreção de insulina e modula a lipólise, e a suplementação melhora a resistência insulínica tanto em animais como em humanos. Concentrações de 25OHD no plasma diminuídas foram observadas em pacientes com **diabetes mellitus tipo 2**, e o uso de 1332 UI de Vitamina D3 em pacientes diabéticos melhorou a fase I de secreção insulínica em 34% (Borissova *et al.*, 2003).

Estudo recente demonstrou uma associação direta das concentrações de VD no plasma e a sensibilidade insulínica, além de um efeito negativo da hipovitaminose D sobre o funcionamento das células β pancreáticas avaliada por técnica de *clamp* hiperglicêmico. Pacientes com hipovitaminose D parecem ter alto risco para resistência insulínica e síndrome metabólica (Chiu *et al.*, 2004).

2.6 - VD, longevidade e mortalidade

A idade avançada está relacionada com uma diminuição na função de múltiplos órgãos e sistemas, levando a uma alta prevalência das síndromes geriátricas clássicas presentes nos idosos. Alguns exemplos destas morbidades são: osteoporose e fraturas, quedas, demência, incontinência urinária, desnutrição e diminuição da cognição.

Atualmente, tem sido proposto que as morbidades relacionadas à idade podem ser postergadas. Como a deficiência de VD é epidêmica entre os idosos (Holick *et al.*, 1995), interroga-se se é plausível considerar que o baixo status de VD contribui para o desenvolvimento das morbidades associadas a idade avançada. Se sim, reputa-se se a melhora do status de VD pode ser considerada como uma intervenção para prolongar a vida e reduzir morbidades e gastos com a saúde.

A importância autócrina e parácrina da VD está se tornando amplamente reconhecida. É coerente, portanto, que o baixo status de VD possa afetar negativamente a função de diversos órgãos e sistemas. Por exemplo, é bem conhecido que a deficiência de VD está associada com o aumento do risco de

fraturas osteoporóticas (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2005), mas pouco conhecido sua associação com outras síndromes geriátricas como sarcopenia, quedas, incontinência urinária, doenças respiratórias e déficit neurológico e cognitivo (Rucker *et al.*, 2002).

A incontinência urinária pode estar associada aos baixos níveis de VD, já que a musculatura vesical possui VDR e responde aos seus análogos (Schroder *et al.*, 2006). Um recente levantamento demonstrou que a incontinência urinária está presente em 45% das mulheres idosas e em 55% daquelas com mais de 80 anos (Melville *et al.*, 2005). Apesar da possível associação entre baixo status de VD e disfunção vesical, apenas um estudo investigou esta associação. Os autores concluíram apropriadamente que “o potencial efeito da VD na função do músculo detrusor deve ser considerada” (Dalosso *et al.*, 2004).

A dificuldade de deglutição (disfagia) está presente em 10 a 40% dos indivíduos acima de 50 anos e está associada a diversas consequências como subnutrição, sarcopenia e pneumonia por aspiração. Como a fraqueza muscular está associada à dificuldade de deglutição presente nos idosos, o baixo status de VD pode estar relacionado com a disfagia. Até o momento, entretanto, nenhum estudo foi realizado para comprovar esta associação. Adicionalmente, efeitos não musculares do baixo status de VD podem contribuir para outras morbidades relacionadas à idade com a diminuição da função pulmonar. Um recente estudo para avaliação da função pulmonar demonstrou que idosos com altos níveis de 25OHD tinham melhores parâmetros ventilatórios. Esta associação é biologicamente plausível, já que a

VD modula a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno (Black e Scragg, 2005).

Adicionalmente, o declínio da função pulmonar com a idade pode ser imuno mediado, já que se acredita que mediadores inflamatórios têm um papel importante em causar dano pulmonar, levando a doença pulmonar obstrutiva crônica. Os efeitos imuno moduladores da VD poderiam reduzir a inflamação pulmonar e, portanto, retardar o declínio observado com o avanço da idade (Cantorna, 2006).

Finalmente, é plausível que um baixo status de VD contribua para o desenvolvimento de uma perda cognitiva e sensorial relacionada à idade. Por exemplo, baixo status de VD foi recentemente associado com o aumento do risco de degeneração macular precoce relacionado à idade. Além disso, a deficiência de VD pode estar relacionada à demência (Sato *et al.*, 1998). Potenciais mecanismos do efeito da VD sobre a função neural incluem o aumento da *choline acetyltransferase* (documentada em ratos) (Sonnenberg *et al.*, 1986) mediada pela 1,25(OH)₂ D e aumento da síntese de fator de crescimento neural (Saporito *et al.*, 1994).

Em resumo, é atrativo especular que um baixo status de VD contribui para o desenvolvimento de inúmeras síndromes geriátricas comuns às quais são comumente associadas somente ao avanço da idade. Estudos epidemiológicos devem ser projetados para estes importantes aspectos inerentes à longevidade.

2.7 - Prevenção da hipovitaminose D, fortificação e suplementação

Há algumas formas de melhorar o status de VD em idosos: fortificação da alimentação, reposição com injeções e tabletes de VD e cálcio. Exposição vigorosa ao sol é controversa pelos riscos de câncer de pele e pelo fato de ser menos efetivo em idosos, como já discutimos anteriormente, devido à atrofia cutânea. Holick (2007) demonstrou elevação da VD com a exposição artificial de UVB (0.75 MED) três vezes na semana em pacientes adultos com síndromes de má absorção, obtendo elevação da 25OHD acima de 45 ng/ml.

A fortificação é utilizada em muitos países desenvolvidos, em particular em margarinas, óleos vegetais e no leite na Europa; e nos Estados Unidos, são fortificados cereais, pães e sucos. Um programa adequado de fortificação deve repor por volta de 800 UI de VD ao dia, o que foi realizado na Dinamarca através de pães e cereais (Danish Institute for Food and Veterinary Research, 2004). A Comissão Europeia de Alimentos (*Scientific Committee on Food*, 2002) realça que não se deva ultrapassar 50 μ (2.000 UI) ao dia para os idosos, e o ideal estaria entre 5-15 μ para as crianças e adultos jovens. Mais recentemente, estudo de toxicidade revelou que se pode utilizar VD em doses mais elevadas com segurança. Diversas doses de reposição de VD foram utilizadas, chegando-se ao valor de 250 μ g (10.000 UI) como a dose limite a se utilizar sem se causar sinais de toxicidade, como a hipercalcúria (Vieth, 2007).

Não existem, ainda, estudos multicêntricos revelando as vantagens da fortificação em relação a várias doenças como as desordens malignas; no entanto, há demonstração científica da associação de 25OHD no plasma com a redução das quedas e fraturas ósseas de quadril (Mosekilde, 2005).

No Brasil, a suplementação é feita com tabletes de cálcio e VD, ou quando se quer apenas fornecer VD é através de formulações magistrais, já que não dispomos de injeções que costumam ser utilizadas na Europa de forma anual ou cíclica (Trivedi *et al.*, 2003). Utiliza-se, comumente, tabletes de 1000-1200 mg de cálcio associado a 800UI ao dia para reposição em casos de osteoporose, é o que se tem preconizado na França e Áustria e na literatura (Bishoff-Ferrari *et al.*, 2005). Nos casos que se detecta deficiência de VD, utiliza-se 50.000 UI de colecalciferol semanal por seis semanas e depois se mantém a dose diária de 800 UI (Saraiva *et al.*, 2007). Desta forma, busca-se elevar a 25OHD no plasma, suprimir o PTH e reduzir a remodelação óssea, melhorar a força muscular e prevenir as quedas, fortalecendo a massa óssea e evitando-se as fraturas.

III - OBJETIVOS E HIPÓTESES

O objetivo geral deste estudo foi determinar a concentração plasmática média de 25OHD em mulheres na pós-menopausa entre 50 e 85 anos identificadas portadoras de baixa massa óssea (osteopenia ou osteoporose) selecionadas através do exame de densitometria óssea.

Os objetivos específicos foram: determinar a frequência da deficiência, insuficiência e o percentual de pacientes com concentrações inadequadas de VD no grupo estudado; associar os valores de 25OHD encontrados com dados demográficos dos participantes, com a DMO e com parâmetros do metabolismo ósseo;

Definir qual seria o ponto de corte para a dosagem da 25OHD em relação ao PTH e questionar a presença de hiperparatireoidismo secundário (fator etiológico da diminuição da massa óssea);

Determinar a prevalência de fraturas vertebrais na população, localização na coluna e o grau de gravidade das mesmas segundo a classificação de Genant e a associação com o status de VD.

Após revisão da literatura e análise dos dados desenvolver orientações e sugestões como subsídio para as autoridades de saúde pública, quanto a uma maior difusão da suplementação de VD na população de mulheres na pós-menopausa e de idosos no país.

Trabalhou-se com as seguintes **hipóteses**: de que seria encontrado concentrações médias baixas de 25OHD na população estudada e um percentual elevado de concentrações inadequadas de VD em mulheres pós menopáusicas portadoras de baixa massa óssea; e que se encontraria um número elevado de fraturas de coluna vertebral no grupo estudado.

IV – PACIENTES E MÉTODOS

Foram selecionadas 251 mulheres na pós-menopausa entre 50 e 85 anos, portadoras de baixa massa óssea, diagnosticadas através da densitometria óssea, que participaram de estudo multicêntrico internacional com um novo medicamento para osteoporose/osteopenia. As pacientes foram selecionadas, mas não puderam ser incluídas por problemas de prazo do projeto. Todas as pacientes selecionadas vieram voluntariamente ao centro de pesquisas após assistirem palestras proferidas pela equipe médica sobre osteoporose em diferentes comunidades na região metropolitana, oriundas da zona sul e zona norte do Rio de Janeiro (cidade localizada na latitude sul 22°54:10S).

Os critérios de inclusão do estudo foram: pacientes do sexo feminino na pós-menopausa (definida como ausência de menstruação há pelo menos 24 meses), com idade entre 50 e 85 anos, com osteopenia e ou osteoporose detectadas pela densitometria óssea (osteopenia entre -1,1 e -2,4 e osteoporose abaixo de -2,5 de escore T).

Os critérios de exclusão foram: pacientes com outras doenças que pudessem afetar o metabolismo ósseo (como hiperparatireoidismo primário, doença de Paget, neoplasias, hipotireoidismo ou hipertireoidismo descompensado, creatinina sérica acima de 2,0 mg/dl), além de não poder estar em uso de corticoesteróides pelo período acima de seis meses, ou uso

atual de hormônio feminino, moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs), bisfosfonatos, calcitonina, tibolona, cálcio e/ou VD.

Trinta pacientes normais (sem osteoporose) realizaram todos os testes e procedimentos, porém apresentavam algum critério exclusionário que inviabilizou sua participação e a formação de um grupo normal no projeto para análise estatística comparativa.

Todas as pacientes foram encaminhadas ao CCBR Brasil Centro de Análises e Pesquisas Clínicas, onde, após assinarem o termo de consentimento, realizaram todos os procedimentos no mesmo dia, no período de maio a agosto de 2004.

Os dados clínicos e demográficos foram obtidos através de questionário estruturado, após entrevista e exame físico completo.

A avaliação da DMO foi realizada através de dois equipamentos de densitometria por absorção de fótons de dupla-energia (método DXA). Os aparelhos utilizados foram o Progidy – GE, número de série 13771 e 157643. A DMO foi avaliada na coluna lombar (vértebras lombares de L1-L4) e no quadril (colo de fêmur, trocanter e fêmur total). O programa informatizado do equipamento de densitometria (*software* versão 11.2) faz automaticamente a comparação da DMO da paciente com adultos jovens (população NHANES III) entre 20 e 30 anos (T-score) e com as faixas de desvio padrão da própria idade das pacientes (Z-score). Ambos os equipamentos são calibrados conforme as determinações do fabricante de forma seriada. O coeficiente de variação do aparelho é de 1.3% para L1-L4 e 0.8% para o fêmur total; e a variação mínima significativa é de 3,6 e 2,2 respectivamente (considerado intervalo de 95% de confiança). Para efeito de diagnóstico, utilizou-se a classificação da OMS

(WHO, 1994). Todas as densitometrias foram analisadas pela mesma profissional, experiente em realizar laudos deste exame.

As radiografias de coluna para investigar a presença de fraturas foram realizadas nas regiões torácica e lombar (analisando vértebras no segmento T4 - S1), com a distância padrão de 47" foco-filme na posição lateral esquerda perfil e ântero-posterior. Os critérios da classificação semiquantitativa de Genant (Genant *et al.*, 1993) foram utilizados para caracterizar as fraturas:

- Leve - 20 a 25% de redução da altura, acompanhado de uma redução de área de corpo vertebral de 10 a 20%.
- Moderada - >25 a 40% de redução da altura com 20 a 40% de redução da área do corpo vertebral.
- Grave - >40% de redução da altura e da área do corpo vertebral.

Tanto os exames de densitometria óssea quanto as radiografias foram reanalisadas por laboratório central de imagem nos EUA. Todas as radiografias foram analisadas pela mesma profissional, experiente em realizar laudos deste exame.

As dosagens laboratoriais foram coletadas em jejum e todas analisadas pelo laboratório Covance CLS (Indianápolis, IN 46214-2985), sendo realizados os seguintes exames séricos: hemograma, 25OHD, PTH, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, creatinina, albumina. A dosagem de 25OHD foi realizada pelo método de radioimunoensaio com valores de referência: 25-153 nmol/l, e coeficiente de variação intra e interensaio de 4,6 – 7,0% e 8,2 – 11,0%, respectivamente. O PTH utilizado foi o Diasorin N-intact SP (valores de referência: 1.1-6.9 pmol/l) medido pelo método imunorradiométrico, com coeficiente de variação intra e interensaio de 3,7- 8,2 e 8,0 -12.0%, ambos

centrifugados a 2500-3500 rpm/min por 10 minutos. O cálcio foi analisado pelo método colorimétrico-Arzenazo, valor de referência de 8,4 a 11,0 mg/dl; fósforo pelo método colorimétrico-Hipoxantina, com valor de referência de 2,5 a 4,5 mg/dl, creatinina pelo método colorimétrico-Jaffe, valores de referência de 0,7 a 1,5 mg/dl; a fosfatase alcalina pelo método colorimétrico-Nitrofenol, valores de referência de 70 a 290 U/L; e albumina foi analisada pelo método colorimétrico-V.Bromocresol, valores de referência de 3,2 a 5,0 g/dl, centrifugados a 2500-3500 rpm/min por 10 minutos e analisados pelo laboratório AFIP em São Paulo.

Considerou-se como hiperparatireoidismo secundário quando a concentração plasmática de PTH encontrava-se acima do valor de referência associado à normo ou hipocalcemia.

Utilizou-se a classificação desenvolvida por Freaney e cols. (1993) para se classificar as concentrações plasmáticas de 25OHD na população estudada.

Uma análise descritiva dos dados para todo o grupo foi realizada, incluindo valores de média, desvio padrão, mediana e percentuais. Procurou-se caracterizar as mulheres quanto aos dados antropométricos, idade, raça, DMO, concentrações plasmáticas de 25OHD e fraturas vertebrais.

Verificou-se a associação dos testes laboratoriais com a DMO e diferentes concentrações plasmáticas de 25OHD por meio dos testes *t de Student*, teste de Chi-quadrado e ANOVA. A curva ROC foi utilizada para definição do ponto de corte de elevação do PTH em relação às diferentes concentrações plasmáticas de 25OHD. O banco de dados foi elaborado em planilha eletrônica (em anexo) e as análises estatísticas foram realizadas no

programa estatístico SPSS versão 13.0. Considerou-se para todas as análises níveis significativos $p < 0,05$.

O projeto contempla as normas internacionais das boas práticas clínicas, assim como as normas brasileiras que regem as pesquisas com seres humanos (Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde).

Todos os procedimentos foram realizados após a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia assim como a aprovação da publicação. O laboratório Wyeth internacional aprovou a utilização de dados basais do estudo TSE 301 para análise e elaboração do presente projeto.

V – RESULTADOS

Entre as 251 mulheres na pós-menopausa incluídas no estudo, 164 (65,3%) apresentavam diagnóstico de osteoporose e 87 (34,7%) apresentaram diagnóstico de osteopenia. A Tabela 4 apresenta os dados demográficos desta amostra. A idade média das mulheres analisadas foi de $67,4 \pm 6,8$ anos (variação de 50 a 85 anos) - não houve diferença estatística significativa entre o grupo de mulheres com osteoporose e osteopenia. A análise por décadas acima dos 50 anos não observou diferenças nas concentrações médias de 25OHD ($p=0,820$) (tabela 3):

Tabela 3 - Distribuição das concentrações médias de 25OHD por década

Faixa Etária	N	Média	DP	Mediana
50_59	25	61.0	24.1	63.0
60_69	135	66.1	26.6	65.0
70_79	80	66.1	28.3	63.0
≥ 80	11	63.0	21.0	63.0

(* $p=0,820$)

Observou-se que baixa massa óssea (tanto osteoporose quanto osteopenia) foi mais freqüente no grupo de mulheres brancas (70,9%). Estas apresentaram em média $65,37 \pm 24,94$ nmol de 25OHD e as de raça negra $65,63 \pm 30,57$ nmol, não havendo diferença estatisticamente significativa ($p=0,948$).

O grupo de osteoporose apresentou um peso significativamente menor quando comparado ao grupo de osteopenia ($p < 0,001$). Ao se comparar os pacientes com concentrações plasmáticas de 25OHD nos extremos mais baixos (menor que 25) e mais altos (maior do que 100) com a variação de peso, não se observou diferenças estatísticas ($p = 0,948$). Avaliou-se o índice de massa corpórea ($IMC = \text{Peso} / \text{Altura}^2$) das pacientes estudadas para correlacionar com a massa óssea, sendo verificadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de osteoporose e osteopenia.

Observou-se, neste grupo de mulheres com baixa massa óssea, que 22,4% apresentam IMC na faixa de obesidade (maior que $30,0 \text{ kg/m}^2$), 43,4% na faixa de sobrepeso (entre $25,0$ e $30,0 \text{ kg/m}^2$), 31,6% na faixa de normalidade (entre $15,0$ e $24,0 \text{ kg/m}^2$) e 2,6% na faixa de baixo peso (abaixo de $15,0 \text{ kg/m}^2$). Os pacientes com diferentes concentrações plasmáticas de 25OHD foram relacionados com a variação de IMC, e não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,991$).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na DMO entre ambos sítios do esqueleto avaliados (coluna lombar e fêmur) ($p = 0,280$) assim como entre os respectivos T-score e Z-score ($p = 0,450$ para ambos os escores) em relação às diferentes concentrações plasmáticas de 25OHD.

Tabela 4 – Características demográficas dos participantes do estudo, separadas de acordo com o resultado da densitometria

<i>Variáveis</i>	Osteoporose (n=164)	Osteopenia (n=87)	Total (n=251)	p-valor
Raça – prevalência (%)				0,170*
Branca	121 (73,8%)	57 (65,5%)	178 (70,9%)	
Negra	43 (26,2%)	30 (34,5%)	73 (29,1%)	
Idade (anos)	67,1 ± 7,0	67,9 ± 6,4	67,4 ± 6,8	0,394**
Altura (cm)	151,4 ± 5,9	151,9 ± 6,3	151,6 ± 6,1	0,568
Peso (kg)	59,8 ± 9,5	64,3 ± 9,2	61,4 ± 9,6	< 0,001
IMC (kg/m ²)	26,1 ± 4,0	27,9 ± 3,7	26,7 ± 4,0	0,001
DMO de Coluna Lombar (g/cm ²)	0,797 ± 0,145	1,005 ± 0,093	0,869 ± 0,163	0,001**
Score-T de Coluna Lombar	-3,1 ± 0,7	-1,5 ± 0,8	-2,5 ± 1,1	0,001**
DMO de Colo de Fêmur (g/cm ²)	0,745 ± 0,094	0,812 ± 0,072	0,768 ± 0,092	<0,001**
Score-T de Colo de Fêmur (g/cm ²)	-2,0 ± 0,8	-1,4 ± 0,6	-1,8 ± 0,8	<0,001**
Fraturas vertebrais (prevalência, %)	25 (15,2%)	27 (32,1%)	52 (20,7%)	<0,001*

* Teste de Chi-quadrado, ** Teste T-Student. Dados apresentados como número de pacientes (percentagem) ou média ± DP.

As amostras de 25OHD foram colhidas de maio a agosto de 2004, meses considerados de inverno e temperatura mais amena no Rio de Janeiro. A concentração plasmática média de 25OHD encontrada nas pacientes avaliadas foi de 65,4 ± 26,6 nmol/l, variando de 15,0 à 215,0 nmol/l. As diferentes concentrações plasmáticas de 25OHD foram estratificadas conforme a classificação de McKenna & Freaney (Tabela 5). Não houve diferença estatística entre o grupo com osteoporose e osteopenia em nenhuma das faixas estratificadas. Verificou-se que 4,0% das pacientes apresentavam níveis

considerados de deficiência de VD (igual ou abaixo de 25 nmol/L). Na faixa de insuficiência de VD (entre 25 e 50 nmol/L) 28,4% e o grupo considerado com hipovitaminose D (menor que 50 nmol/L) apresentou a frequência de 30,3%. Os pacientes com níveis menores ou iguais a 75 nmol (concentrações consideradas adequadas por alguns pesquisadores) representaram 68,9% na amostra, não havendo diferença estatística entre o grupo com osteoporose e com osteopenia. Na amostra analisada, apenas 8,4% das pacientes apresentaram 25OHD com concentrações completamente normais (iguais ou acima de 100 nmol/L).

Tabela 5 – Número de pacientes em cada faixa de valor sérico da 25OHD, separados de acordo com o resultado da densitometria

25OHD (nmol/L)	Osteoporose (n=164)	Osteopenia (n=87)	Total (n=251)	p-valor
< 25	6 (3,7%)	4 (4,6%)	10 (4,0%)	0,742†
25-50	48 (29,4%)	23 (26,4%)	71 (28,4%)	0,615*
< 50	50 (30,0%)	26 (29,9%)	76 (30,3%)	0,921*
< 75	113 (68,9%)	60 (69,0%)	173 (68,3%)	0,992*
> 100	12 (7,3%)	9 (10,3%)	21 (8,4%)	0,410*

† Teste exato de Fisher

* Teste de Chi-quadrado

Os testes laboratoriais de fosfatase alcalina foram mais elevados para o grupo de osteoporose que osteopenia havendo diferença estatística significativa ($p < 0,001$). Não se observou, entretanto, associação entre a fosfatase alcalina e as diferentes concentrações plasmáticas de 25OHD ($p=0,203$) assim como

para creatinina e albumina sérica ($p=0,332$ e $0,375$, respectivamente). Não se observou associação das concentrações plasmáticas de cálcio e fósforo com os diferentes faixas e concentrações de 25OHD ($p=0,101$ e $0,463$, respectivamente).

Tabela 6 - Perfil laboratorial do grupo de mulheres analisadas, separadas de acordo com o resultado da densitometria

<i>Exames</i>	Osteoporose (n=164)	Osteopenia (n=87)	Total (n=251)	p- valor **
PTH	4,0	4,0	4,0	0,729
Cálcio	9,7 ± 0,3	10,7 ± 8,9	10,1 ± 5,3	0,339
Fósforo	3,3 ± 0,4	3,2 ± 0,4	3,3 ± 0,4	0,354
Albumina	4,2 ± 0,2	4,1 ± 0,2	4,2 ± 0,2	0,025
Fosf. Alcalina	107,9 ± 32,6	93,6 ± 21,1	102,9 ± 29,9	<0,001
Creatinina	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,7	0,8 ± 0,1	0,011
25OHD	65,1 ± 25,6	66,1 ± 28,6	65,4 ± 26,6	0,797

** Teste T-Student.

Resultados em média ± DP.

*** PTH em Mediana ± mínimo - máximo

Verificou-se que 20 (8,0%) pacientes estavam com hiperparatireoidismo secundário e 101 (40,2%) tinham PTH (10%) próximo ao limite superior da normalidade. A média de 25OHD no grupo de pacientes com PTH dentro dos valores de referência do laboratório foi de $60,9 \pm 21,9$ nmol/L, e no grupo com hiperparatireoidismo foi de $57,1 \pm 20,7$ nmol/L, havendo diferenças significativas para ambas as relações ($p=0,021$). Houve uma tendência a uma associação inversa entre as concentrações de PTH e 25OHD, conforme a figura 4. O grupo de pacientes com valores de 25OHD menores

que 25 nmol/L tiveram o PTH 23,1% mais elevados que o outro extremo de pacientes com 25OHD acima de 100 nmol/L.

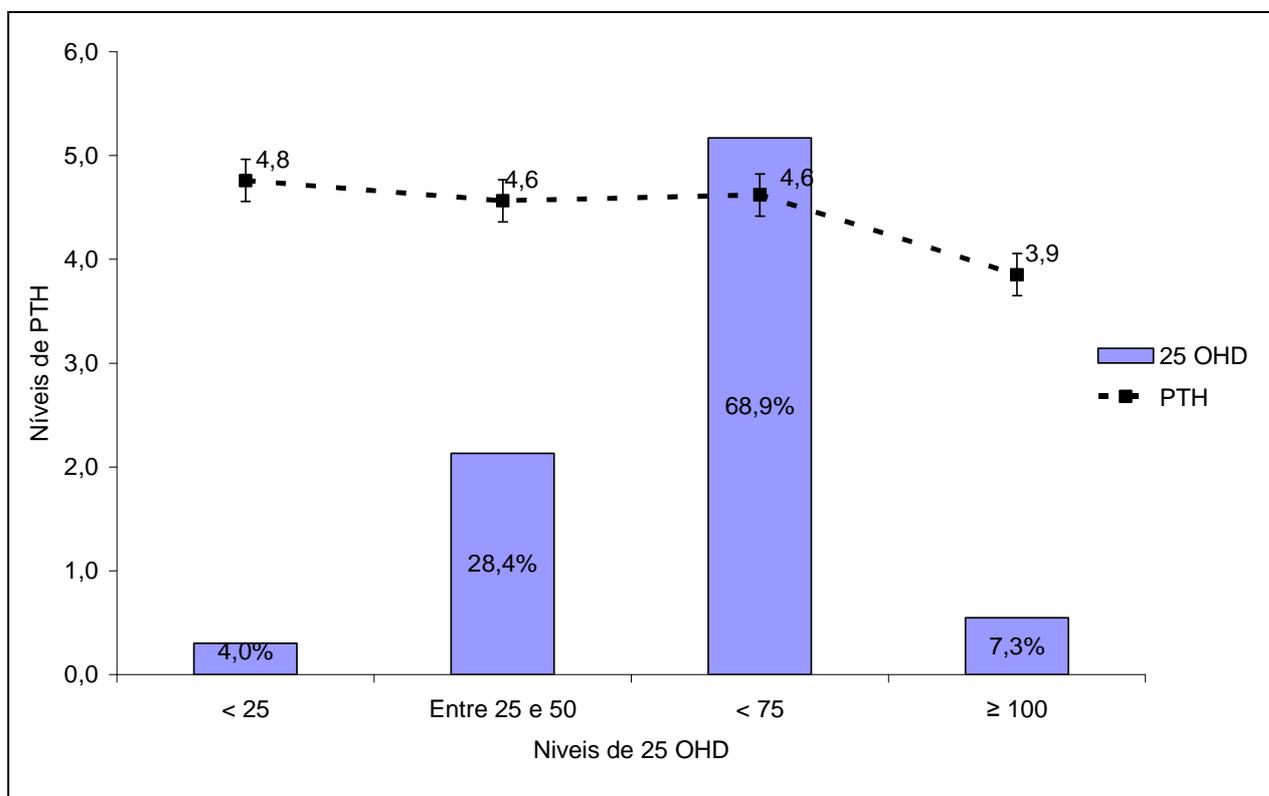


Figura 4 – Associação entre concentrações de 25OHD e PTH

O ponto de corte foi escolhido com auxílio da curva ROC (Figuras 5 e 6), que foi utilizada para identificar as concentrações de 25OHD que indicam maior probabilidade de elevação do PTH (valores acima de 6,9 pmol/L, limite superior do valor de referência). Na avaliação da correlação entre PTH e 25OHD determinou-se o ponto de corte de 61,5 nmol/L (Figura 5). 118 (47%) pacientes tinham 25OHD abaixo deste valor.

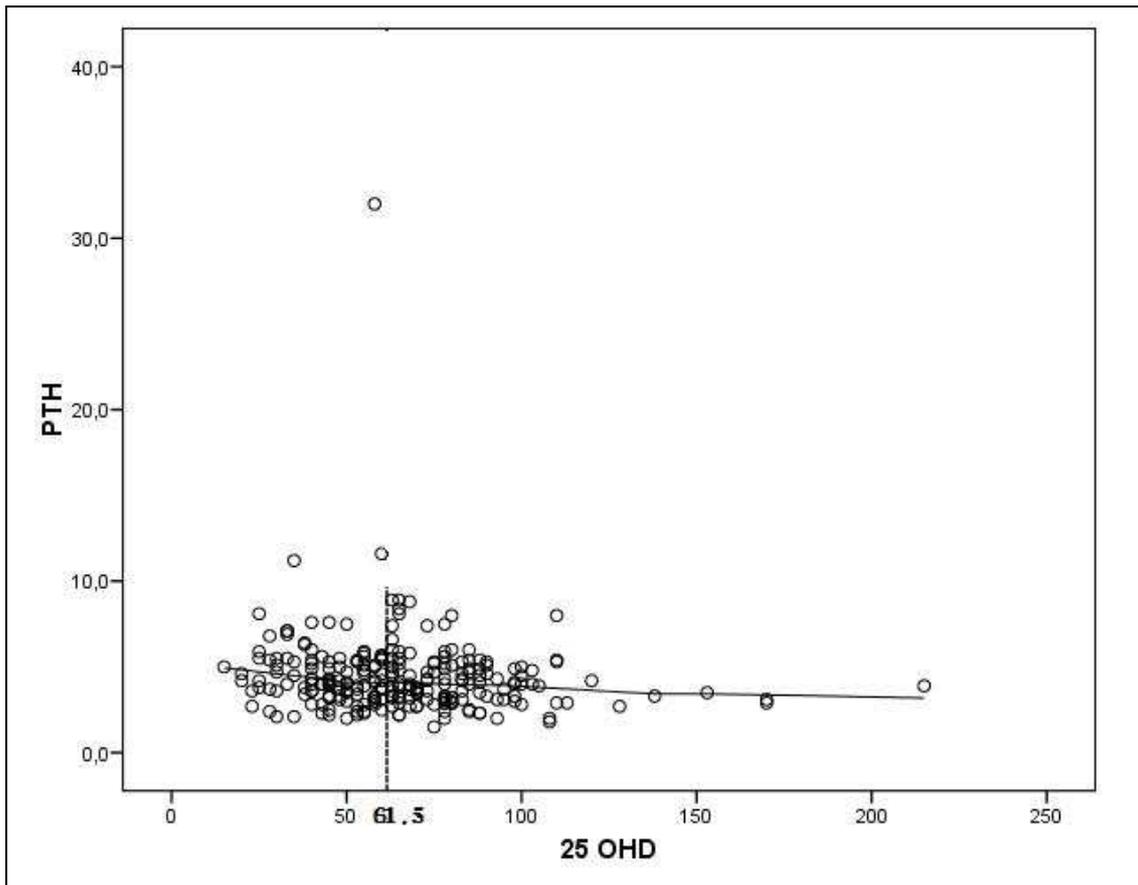


Figura 5 – Ponte de corte da 25OHD em relação ao PTH

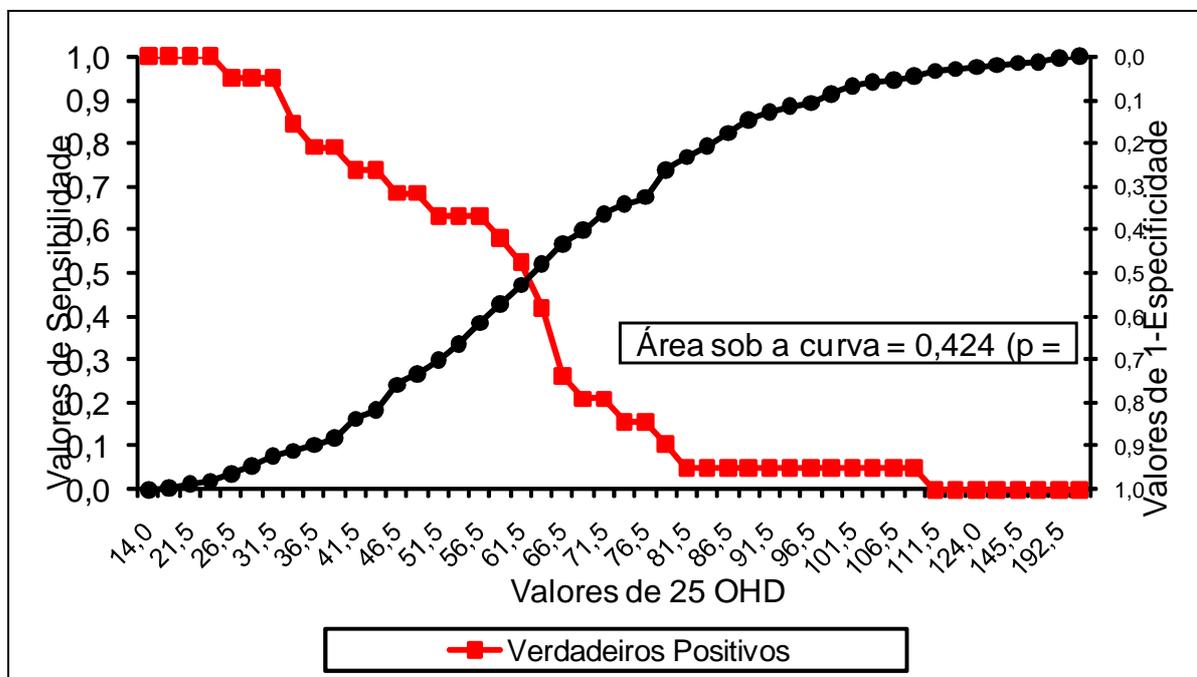


Figura 6 – CURVA ROC

Observou-se que 52 das 251 mulheres (20,7%) tiveram diagnóstico de fratura vertebral por meio da avaliação das radiografias de coluna vertebral. Algumas pacientes apresentaram mais de uma fratura na coluna, e o total de fraturas encontrado no grupo foi de 67 (Figura 7). Vinte e sete pacientes portadoras de osteopenia tinham fratura (32,1%) e 25 (15,2%) no grupo com osteoporose. As fraturas foram leves em 49 casos (73,1%), sendo 17 (34,6%) no grupo de osteoporose e 32 (65,4%) no grupo de osteopenia; moderadas em 15 (22,3%), sendo 14 (93,3%) no grupo de osteoporose e uma (6,7%) no grupo de osteopenia; fraturas graves foram encontradas em 3 (4,4%) pacientes, sendo 100% em pacientes com osteoporose. A presença de apenas uma fratura foi visualizada em 34 pacientes das 52 mulheres (65,5%). Com duas fraturas 11 (21,1%), três em 5 (9,6%), e quatro fraturas em 2 (3,8%). Ocorreram fraturas entre os seguimentos T4 e S1 sendo que as vértebras mais acometidas foram as vértebras T11: 8 (11,9%) e T12: 10 (14,9%). Por faixa etária observamos que entre 50 e 60 anos, 5 pacientes apresentaram fratura (8,7%); entre 61 e 70 anos 32 (56,4%); de 71 e 80 anos 18 (31,5%) e maior que 80 anos 2 pacientes com fraturas (3,5%).



49 fraturas leves (73%)

15 moderadas (22,3%)

3 graves (4,4%)

Figura 7 - Fraturas vertebrais conforme classificação semi-quantitativa

* 52 pacientes apresentavam uma ou mais fraturas – total de 67 (mais freqüentes em T11 e T12).

Não houve associação das concentrações plasmáticas de 25OHD com o achado de fraturas vertebrais ($p=0,961$) mas, considerando as diferentes faixas de 25OHD, observamos que abaixo de 75 nmol/l de 25OHD 30 das pacientes (57,7%) tinham pelo menos uma fratura vertebral e abaixo do valor de corte de 61,5 nmol/l, 18 (34,6%) apresentaram fraturas. Ao se considerar como valor de suficiência absoluta de 25OHD o valor de referência de 100 nmol/L, podemos verificar que 86,5% das fraturas vertebrais ocorreram em pacientes com concentrações plasmáticas abaixo deste valor.

VI – DISCUSSÃO

Observou-se uma freqüência elevada de concentrações inadequadas de 25OHD em grupo de pacientes portadoras de baixa massa óssea (osteoporose e osteopenia) vivendo na região metropolitana do Rio de Janeiro. A média de 25OHD encontrada no grupo analisado foi de 65,3 nmol/l. Este valor foi semelhante às concentrações plasmáticas de 25OHD em latitudes semelhantes, detectadas em estudos globais recentemente publicados em pacientes na pós-menopausa também portadoras de osteoporose (vide Tabela 1, p. 32), porém abaixo das concentrações médias de países que praticam suplementação e fortificação de alimentos com VD (Lips 2006, Lips *et al.*, 2001). Maeda e cols. (2003) encontraram a média de 77,4 nmol/L de 25OHD em idosos saudáveis de São Paulo em coleta realizada entre final do outono e início do inverno); Saraiva e cols. (2005), entretanto, encontraram na mesma cidade a média de 49,5 nmol/L de 25OHD em pacientes ambulatoriais (exames colhidos durante o ano). No Rio Grande do Sul, devido às suas características climáticas, foram observadas concentrações baixas em idosos internados, 37,7 nmol/L (Premaor *et al.*, 2004).

Observamos, portanto, que em Estados com latitudes mais ao sul, as concentrações plasmáticas médias foram mais baixas do que os valores que encontramos em nosso estudo.

Na Argentina, em mulheres normais entre 40 e 90 anos seguidas ambulatorialmente, encontrou-se valor próximo ao do nosso estudo, 63nmol/L

no verão, e 53 nmol/L no inverno (Fradinger e Zanchetta, 1999). Assim, as concentrações séricas de VD, tanto em adultos como em jovens e idosos, têm variado conforme a região geográfica e a variação sazonal, como em países europeus (Ooms *et al.*, 1995).

No grupo estudado, 47,0% tinha níveis de 25OHD abaixo do ponto de corte de 61,5 nmol/L (em relação ao PTH), quase 2/3 das pacientes tinham níveis considerados inadequados de VD (≤ 75 nmol/L) e 4,0% da população estudada com concentração considerada de deficiência de VD (< 25 nmol/L). Apenas 8,4% apresentavam níveis considerados na literatura como completamente normais (acima de 100 nmol/L).

Estudo epidemiológico (Lips *et al.*, 2006) em 18 países de latitudes variadas (entre latitudes 64N e 38S) avaliou a prevalência de concentrações inadequadas de 25OHD entre mulheres portadoras de osteoporose, observando-se valores baixos em quase todo o planeta : Suécia 37%, EUA de 37 a 74% e na América Latina 67%. Deficiência de VD foi encontrada em 6% dos países, variando de 2 a 37%. Outro estudo (Lips *et al.*, 2001) observou 5% de deficiência de VD (< 25 nmol/L) nos meses de inverno, semelhante ao nosso grupo e a outros estudos nos EUA (Saraiva *et al.*, 2007; Premaor e Furnaletto, 2006), locais com dias menos claros e ensolarados que os dias de inverno no Rio de Janeiro. O mesmo ocorre com países do Oriente Médio (Lips *et al.*, 2006), que também possuem alta prevalência de deficiência deste hormônio, apesar de quentes e com muita luminosidade. Neste caso específico, podem contribuir, para este achado, os hábitos culturais como uso de roupas cobrindo todo corpo das mulheres, assim como hábitos alimentares

e outras condições clínicas associadas em idosos (Dawson-Hughes, 1996; McKenna, 1992).

No Nordeste do Brasil, tem-se observado hipovitaminose D. No município de Recife (PE) observou-se insuficiência de VD em 24% das mulheres na fase pré-menopausa e 43% na fase pós-menopausa (Bandeira *et al.*, 2002). A prevalência de hipovitaminose D em idosos institucionalizados em São Paulo foi de 71,2% sendo que 43,8% do grupo ambulatorial tinha concentrações inadequadas de acordo com o critério de ponto de corte de 50 nmol/L de 25OHD (Saraiva *et al.*, 2007). Estes dados epidêmicos são corroborados por estudo recente em Minas Gerais (Silva *et al.*, 2008) onde a insuficiência de VD foi observada em 42% da população estudada em ambulatório na cidade de Belo Horizonte.

Nosso estudo com mulheres na pós-menopausa revelou uma tendência à associação inversa entre 25OHD e as concentrações de PTH. O ponto de corte de 61,5 nmol/L de 25OHD foi muito semelhante à outros estudos em países de latitudes semelhantes ao nosso (Silva *et al.*, 2008; Lips, 2006; Lips *et al.*, 2001). Em Minas Gerais, com pacientes ambulatoriais com diversas doenças e faixas etárias com média de 57 anos (entre 14 e 91 anos), o ponto de corte foi de 32 ng/dl (aproximadamente 65 nmol/L). Estes dados confirmam estimativas em inúmeras publicações sobre os diferentes achados das concentrações máximas de 25OHD para supressão do PTH, e que variam entre 30 e 90 nmol/L (Faisal-Cury e Zacchello, 2007).

Na insuficiência de VD, o PTH costuma ficar discretamente alterado ou no limite superior da normalidade (Premaor e Furnaletto, 2006). O mesmo ocorreu no estudo atual, encontrando-se 20 casos (8%) de hiperparatireoidismo

secundário, frequência próxima aos achados de estudos em latitudes mais ao sul, como na Argentina (5% de hiperparatireoidismo) (Fradinger e Zanchetta, 1999).

Não houve diferença significativa das concentrações de 25OHD para idade, raça, e dados antropométricos. A média de altura encontrada de 1,51 cm confirma ser este um dado de risco para baixa massa óssea. Não se observou diferença estatística em relação às concentrações de 25OHD, comparando os grupos de baixo e alto peso (o mesmo em relação aos valores de IMC) diferente de estudo que observou concentrações mais baixas de 25OHD em obesos (Rockell, 2006). Apesar das pacientes osteoporóticas terem peso e IMC mais baixos que as osteopênicas, surpreendeu o fato de encontrarmos de forma geral uma alta incidência de pacientes com sobrepeso e ou obesidade no grupo, pois o baixo peso é considerado fator de risco para osteoporose e fraturas (O'Neil, 1996). Apesar do estudo não ser desenhado para este objetivo, a raça branca foi mais comumente acometida de osteoprose/osteopenia, condizente com dados epidemiológicos existentes sobre a doença (O'Neil, 1996).

Sabe-se que para aumentar a eficiência no esqueleto da administração oral de cálcio, é necessário ter-se níveis adequados de VD, tanto que passou a ser obrigatório em estudos clínicos randomizados com novos medicamentos a correção de concentrações baixas de 25OHD antes de se iniciar a terapêutica. Em estudo recente, demonstrou-se que a absorção de cálcio foi 65% maior quando os níveis de 25OHD estavam na média de 86,5 nmol/L quando comparados à absorção em concentrações médias de 50 nmol/L (Dawson-Hughes *et al.*, 1991). Opinião de consenso atual no tema é que a concentração

ideal de 25OHD para evitar as fraturas por osteoporose deve estar entre 50 e 80 nmol/l. Alguns autores reconhecem que homens e mulheres idosos devam ingerir pelo menos de 20 a 25 mcg (800 a 1.000 UI) ao dia de VD para atingir uma concentração plasmática sérica de 75 nmol/L, ficando desta forma com menor risco de desenvolver fraturas (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2005).

As prováveis causas da população geriátrica ser mais sensível à hipovitaminose D parece se relacionar ao fato do grupo sofrer menor exposição solar, ter sua capacidade de produção de VD reduzida (Damiano *et al.*, 2006; Melton *et al.*, 1993), principalmente por apresentar função renal diminuída (Mezquita-Raya *et al.*, 2001), alimentar-se de forma inadequada, além de absorver menos VD pelo trato gastrointestinal (Maeda *et al.*, 2007), e usar múltiplas drogas que interferem na absorção e metabolização da VD.

Em mulheres idosas, estudo revelou que as concentrações plasmáticas de 25OHD e a DMO se associam positivamente quando as concentrações de 25OHD estão abaixo de 30 nmol/L, mas o mesmo não se observou quando as concentrações são superiores. No entanto, em relato recente, os níveis de 25OHD e a DMO do colo de fêmur total se associaram positivamente quando as concentrações de 25OHD eram superiores a 90-100 nmol/L em 13.432 homens e mulheres de 20 anos ou mais que participaram do estudo (Dawson-Hughes *et al.*, 2005). No presente estudo, não se observou associação direta da VD com a DMO de coluna lombar e/ou do colo do fêmur, assim como os íons e bioquímica incluindo a fosfatase alcalina.

Fraturas vertebrais são pouco diagnosticadas, mas sabe-se atualmente que têm altas taxas de morbidade e mortalidade (Naves *et al.*, 2003). O grupo estudado apresentou um percentual elevado de fraturas vertebrais (20.7%),

sendo mais freqüentes no grupo com osteopenia (não se devendo, portanto, desprezar um tratamento mais efetivo também para este grupo). As fraturas moderadas e graves, porém, foram mais comuns no grupo com osteoporose. Na Europa, a estimativa de fraturas em mulheres caucasianas com mais de 59 anos é de 20% e, nos EUA, estima-se que 25% das mulheres com mais de 50 anos têm uma fratura vertebral (L'Abbe *et al.*, 2004). Nosso estudo observou elevada taxa de pacientes que apresentavam 2 ou mais fraturas (35%), o que sugere a importância das fraturas prévias sobre predição de risco (Lindsay *et al.*, 2001). A região torácica de transição/junção da coluna (vértebras T11 e T12) foi a mais acometida em conforme com a literatura (O'Neil *et al.*, 1996). Até pouco tempo, os dados epidemiológicos da fratura vertebral na América Latina não eram conhecidos. Resultados do estudo LAVOS (Clark *et al.*, 2008) desenvolvido em cinco diferentes países da América Latina, entre eles o Brasil, demonstraram que a prevalência de fratura vertebral aumentou de 6,9% entre as pacientes com 50 a 59 anos para 27,8% entre as com 80 anos ou mais. A maior incidência de fraturas vertebrais observada em nosso estudo foi entre os 60 e 70 anos, porém também elevada após os 70 anos (35%).

A prevalência encontrada de fraturas vertebrais é ligeiramente menor que a encontrada nos EUA e similar à encontrada na China e na Europa (Dawson-Hughes *et al.*, 1997). Estes resultados reforçam a idéia de que a prevalência de fratura vertebral é similar no mundo todo como ocorre com as fraturas de fêmur. Não observamos associação de fraturas e deficiência de VD (< 25 nmol/L). Observou-se, no entanto, que mais da metade das fraturas vertebrais ocorreram em pacientes com 25OHD abaixo de 75 nmol/L, dado semelhante ao encontrado na literatura (Mezquita-Raya *et al.*, 2001; Dawson-

Hugues *et al.*, 2005b) e quase a totalidade das fraturas foi encontrada em pacientes com valores abaixo da suficiência de 100 nmol/L.

VII - LIMITAÇÕES

Este estudo não é de base populacional, mas traz à luz dados que confirmam os altos índices de concentrações inadequadas de 25OHD em mais uma cidade metropolitana do país. Outra limitação foi a coleta apenas nos meses de temperaturas mais brandas do ano, não podendo se fazer uma comparação com os meses de verão.

Por tratar-se de população que participou de estudo multicêntrico com novo medicamento para osteoporose não se pode aplicar questionários de hábitos nutricionais e de frequência de exposição solar por não estarem previstos no protocolo original deste projeto.

Avaliou-se um grupo de 30 pacientes normais sem osteoporose não puderam ser incluídos na análise por possuírem algum critério de exclusão e também pelo fato do número reduzido não poder ser analisado comparativamente em termos estatísticos como grupo controle.

VIII – CONCLUSÕES

1 - A concentração plasmática média de 25OHD encontrada é semelhante à de locais de latitude mais próxima ao equador considerados ensolarados como o Rio de Janeiro, porém abaixo de onde se pratica políticas de fortificação de alimentos e suplementação de VD de rotina;

2 - Encontramos frequência elevada de concentrações inadequadas de VD na população estudada, assim como tem sido detectado em inúmeros estudos internacionais e em algumas cidades do país. O mesmo em relação aos dados e frequências de insuficiência e deficiência de VD o que merece atenção de clínicos e especialistas;

3 - O valor do ponto de corte encontrado para a 25OHD pode ser utilizado para se iniciar o tratamento e reposição de VD em pacientes na pós-menopausa com baixa massa óssea até termos estudos epidemiológicos mais amplos;

4 - Hiperparatiroisismo secundário franco foi encontrado numa pequena parcela da população estudada, semelhante ao que se observa na literatura, portanto devemos nos orientar no ponto de corte encontrado para se iniciar a reposição de VD;

5 - Observamos elevada prevalência de fraturas vertebrais semelhante aos estudos em países da América Latina e noutros continentes e, apesar de não ter se encontrado uma associação direta do grupo com deficiência de VD, o grupo com concentrações completamente normais de 25OHD apresentava poucas fraturas.

IX- SUGESTÕES E RECOMENDAÇÕES

Considerando estes resultados, recomenda-se a avaliação sistemática da 25OHD em mulheres na pós-menopausa, para se detectar precocemente a hipovitaminose D que atinge comumente este grupo e fazer sua correção principalmente antes de iniciar a terapêutica para osteoporose;

Faz-se mister investigação sistemática de fraturas vertebrais para pacientes nas quais se detectou baixa massa óssea através da densitometria óssea, o que direciona para um tratamento mais efetivo com prevenção de complicações e co-morbidades em pacientes portadoras de osteopenia e ou osteoporose que já apresentam fraturas;

Torna-se fundamental a realização de estudo multicêntrico no país para se estudar o status da hipovitaminose D, seguindo-se parâmetros uniformes como os que utilizamos no presente estudo (uso de laboratório central utilizando-se os mesmos métodos e *kits padronizados* para as dosagens de 25OHD da forma realizada neste estudo) para se ter a dimensão nacional do problema;

Estudos observacionais sugerem que concentrações baixas de 25OHD associam-se a condições graves de saúde que incluem neoplasias, doença cardiovascular e *diabetes mellitus* (responsáveis por 60 a 70% da mortalidade total em países desenvolvidos). São também necessários estudos desenhados para este importante tema;

Parece oportuno o momento para uma discussão para a implementação de políticas de suplementação e fortificação alimentar com VD, que tem sido debatida e difundida em diversos países, especialmente políticas de saúde direcionadas àqueles com grande risco: a população crescente de idosos brasileiros vivendo nas grandes cidades do país.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abreu MT, Kantorovich V, Vasiliauskas EA, Gruntmanis U, Matuk R, Daigle K, Chen S, Zehnder D, Lin YC, Yang H, Hewison M, Adams JS. Measurement of vitamin D levels in inflammatory bowel disease patients reveals a subset of Crohn's patients with elevated 1,25-dihydroxyvitamin D and low bone mineral density. *Gut* 2004; 53: 1129-1136.

Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalci O. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 173-177.

Bandeira F, Caldas G, Freese E, Griz L, Faria M, Bandeira C. Relationship between serum vitamin D status and clinical manifestations of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8(4): 266-270.

Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, DeLuca HF, Drezner MK. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3152-3157.

Bischoff-Ferrari HA, Willett W, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257-2264.

Black PN e Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest* 2005; 128: 3792-3798.

Borissova Am, Tankova T, Kirilov G, Danovska L e Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *International Journal of Clinical Practice* 2003; 57: 258-261.

Camargo MBR, Cendoroglo MS, Ramos LR, Latorre MRDO, Saraiva GL, Lage A, Carvalhaes Neto N, Araújo, LMQ, Vieira JGH, Lazaretti-Castro M. Bone mineral density and osteoporosis among a predominantly Caucasian elderly population in the city of São Paulo, Brazil. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1451-1460.

Cantorna Mt. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 60-64.

Castro MS, Pedrosa MC. Papel da vitamina D na função neuro-muscular. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49(4): 495-501.

Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637–1642.

Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, Garnero P, Meunier PJ. Combined calcium and vitamin D₃ supplementation in elderly women. Confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk. The Decalys II study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 257-264.

Chiu KC, Chu A, Go VLW e Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and cell dysfunction. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004; 79: 820-825.

Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock J, Zanchetta JR, Jaller JJ, Palermo L, Talavera JO, Messina DO, Morales-Torres J, Salmeron J, Navarrete A, Suarez E, Pérez CM, Cummings SR. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin America countries: the Latin American vertebral osteoporosis study (LAVOS). *Osteoporos Int* 2008 (no prelo).

Dallosso HM, McGrother CW, Matthews RJ, Donaldson MMK. Nutrient composition of the diet and the development of overactive bladder: a longitudinal study in women. *Neurourol Urodyn* 2004; 23: 204-210.

Damiano J, Kolta S, Porcher R, Tournoux C, Dougados M, Roux C. Diagnosis of vertebral fractures assessment. *J Clin Densitom* 2006; 9: 66-71.

Danish Institute for Food and Veterinary Research. Vitamin D status in the Danish population should be improved. 2004. Disponível em <http://www.netboghandel.dk>. Acesso em 15 ago. 2008.

Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G. The effect of vitamin D supplementation on winter time and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1991; 115: 505–512.

Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670–676.

Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimated of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-716.

Dawson-Hughes B. Calcium, vitamin D and vitamin D metabolites. In: Papapoulos SE, Lips P, Pols HAP, Johnston CC, Delams PD, editors. *Osteoporosis 1996. Proceedings of the 1996 World Congress on Osteoporosis*. Excerpt Med Int Congr Ser 118. Amsterdam: Elsevier, 1996. p. 299-303.

Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Therapy of osteoporosis with calcium and vitamin D. *Journal of Bone and Mineral Research* 2007; 22: S2; v. 59-63.

Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, Adachi JD. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral

and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33(4): 522-532.

Douglas AS, Rawles JM, Alexander E, Allan TM. Winter pressure in hospital medical beds. *British Medical Journal* 1991; 303; 508-509.

Faisal-Cury A, Zacchello KP. Osteoporose: prevalência e fatores de risco em mulheres de clínica privada maiores de 49 anos de idade. *Acta Ortop Bras* 2007; 15(3): 146-150.

Fontes R, Marques B, Schrank Y. Vitamina D – Fisiologia e implicações clínicas II. Informe Médico Eletrônico. Mar. 2008. Disponível em http://www.jota3w.com.br/clientes/dasa/2008/marco/informe_dasa_rio.htm. Acesso em 16 dez. 2008.

Fradinger EE, Zanchetta JR. Vitamin D status in women living in Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 1999; 59: 449-452.

Freaney R, McBrinn Y, McKenna MJ. Secondary hyperparathyroidism in elderly people: combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 1993; 58 (2): 187-191.

Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 2386 - 2392.

Garland FC, Garland CF, Gorham Ed, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med* 1990; 19: 614-622.

Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8(9): 1137-1148.

Genaro PS, Pereira GAP, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Martini LA. Relationship between nutrient intake and vitamin D status in osteoporotic women. *Int J Vitamin Nutr Res* 2007;77(6): 376-381.

Grant WB, Garland CF. A critical review of studies on vitamin D in relation to colorectal cancer. *Nutr Cancer* 2004; 48: 115-123.

Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, Anderson FH, Cooper C, Francis Rm, Donaldson C, Gillespie Wj, Robinson CM, Torgerson DJ, Wallace WA, RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium or Vitamin D, RECORD): a randomized placebo-controlled trial *Lancet* 2005; 365: 1621-1628.

Heaney RP. Vitamin D Endocrine Physiology. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (s2): 25-27.

Hochberg Z. Preface. *Vitamin D and Rickets* vol 6. Basel: Karger, 2003, IX.

Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer J, Petruschek RA, Chen E, dePapp AE. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3215-3224.

Holick MF. Vitamin D: Photobiology, metabolism and clinical applications. In: de Groot LC, ed. *Endocrinology* 1995; 990-1011.

Holick MF. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res* 2007; 22:S2; 28-33.

Hollis BW. Editorial. The determination of circulating hydroxyvitamin D: No easy task. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3149-3151.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Censo demográfico. 2000. Disponível em www.ibge.gov.br. Acesso em 12 out. 2008.

Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, Bassford T, Beresford SAA, Black HR, Blanchette P, Bonds DE, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Cauley JA, Chlebowski RT, Cummings SR, Granek I, Hays J, Heiss G, Hendrix SL, Howard BV, Hsia J, Hubbell FA, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller LH, Langer RD, Lasser NL, Limacher MC, Ludlam S, Manson JE, Margolis KL, McGowan J, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Sarto GE, Anderson GL, Assaf AR, Barad D; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-683.

Jurutka PW, Bartik L, Whitfield GK, Mathern DR, Barthel TK, Gurevich M, Hsieh JC, Kaczmarek M, Haussler CA, Haussler MR. Vitamin D Receptor: key roles in bone mineral pathophysiology, molecular mechanism of action, and novel nutritional ligands. *J Bone Miner Res* 2007; Vol. 22, supplement 2. V2-V10.

Klein GL. Nutritional rickets and osteomalacia. In: Favus JM, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. p. 315-319.

Krishnan AV, Moreno J, Nonn L, Swami S, Peehl D M, Feldman D. Calcitriol as a chemopreventive and therapeutic agent in prostate cancer: role of anti-inflammatory activity. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (s2): 74-80.

L'Abbe MR, Whiting SJ, Hanley DA. The Canadian health claim for calcium, vitamin D and osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 2004; 23(4): 303-308.

Lindsay R, Silverman SL, Cooper C *et al*. Risk of new vertebral fracture 1 the year following a fractures. *JAMA* 2001; 285: 320-323.

Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 400-406.

Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D *et al*. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with

osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(3): 1212-21.

Lips P, Hosking K, Lipunner K, Norquist M, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of Vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis. An international epidemiological investigation. *Journ Int Med* 2006; 260: 245-254.

Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutics implications. *Endocr Rev* 2001; 22: 477-501.

Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, Pols HA, Holick MF. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int* 1999; 9: 394-397.

Lopes RF, Ferreira SAGJ, Coeli CM, Farias MLF. Deficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário em homens acima de 50 anos e sua relação com a perda óssea do envelhecimento. Resumo. 2008 Disponível em http://www.sigmafoco.scire.coppe.ufrj.br/UFRJ/SIGMA/jornadaIC/publicacao_foco/trabalhos/consulta/relatorio.stm?app=JIC_PUBLICACAO_TRABALHO&ano=2006&codigo=1582&buscas_cruzadas=ON. Acesso em 12 out 2008.

Maeda SSK, Kunii IS, Hayashi L, Lazaretti-Castro M. The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2007; 40(12): 1653-1659.

Maeda SSK, Lazaretti-castro M. Influência sazonal sobre as concentrações de 25-hidroxivitamina D em população idosa ativa na cidade de São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003a; 48:503.

Maeda SSK, Hayashi L, Pereira RL, Lazaretti-Castro M. Influência dos aspectos ocupacionais e a sazonalidade nas concentrações de 25-hidroxivitamina D em população jovem saudável da cidade de São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003b; 48: 501.

Martini LA. A Vitamina D e sua relevância clínica: aspectos nutricionais dos brasileiros. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008 (suppl 5): 532-533.

McGonigle RJ, Fowler MB, Timmis AB, Weston MJ, Parsons V. Uremic cardiomyopathy: potential role of vitamin D and parathyroid hormone. *Nephron* 1984; 36: 94-100.

McKenna MJ. Differences in Vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992; 93: 69-77.

Melton LJ III, Lane AW, Cooper C, Eastell R, O'Fallon WM, Riggs BL. Prevalence and incidence of vertebral fractures. *Osteoporos Int* 1993; 3: 113-119.

Melville JL, Katon W, Delaney K, Newton K. Urinary incontinence in US women. *Arch Intern Med* 2005; 165: 537-542.

Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, Falch JA, Tverdal A, Pedersen JI. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 709-715.

Mezquita-Raya P, Munoz-Torres M, De Dios Luna J, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E, Escobar-Jimenez, F. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001; 16(8): 1408-1415.

Moe SM. Vitamin D, cardiovascular disease, and survival in dialysis patients. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (s2): 95- 99.

Mosekilde, Leif. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol* 2005; 62: (3): 265-281.

Naves M, Diaz-Lopez JB, Gomez C, Rodrigues-Rebollar A, Rodriguez-Garcia M, Cannata-Andia JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos Int* 2003; 14: 520-524.

NIH CONSENSUS. Development Panel on Osteoporosis Prevention. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *J Am Med Assoc* 2001; 285: 785-795.

Nishii Y, Okano T. History of the development of new vitamin D analogs: Studies on 22-oxacalcitriol (OCT) and 2beta-(3-hydroxypropoxy) calcitriol (ED-71). *Steroids* 2001; 66: 137-146.

Nyomba BI, Bouillon R, DeMoor P. Influence of vitamin D status on insulin secretion and glucose tolerance in the rabbit. *Endocrinology* 1984; 115: 191-197.

O'Neil TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1010-1018.

Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, Vijgh van der WJF, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1052–1058.

Parfitt AM. Osteomalacia and related disorders. In: Avioli LV, Krane SM, eds. *Metabolic bone diseases*. 3rd ed. San Diego: Academic Press; 1988: 327-386.

Pedrosa, MAC e Castro ML. Papel da vitamina D na função neuro-muscular. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49: 54.

Pinheiro MM, Jacques NO, Genaro PS, Ciconnelli RM, Ferraz MB, Martini LA. Nutrition intakes related to bone mineral density in Brazilian men and women. The Brazilian Osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 2007 (s): 308. (abstract)

Premaor MO, Furlanetto TW. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50(1): 25-37.

Robsahm TE, Tretli S, Dahlback A, Moan J. Vitamin D3 from sunlight may improve the prognosis of breast-, colon- and prostate cancer (Norway). *Cancer Causes Control* 2004; 15: 149-158.

Rockell JEP, Skeaff, CM, Williams SM, Green TJ. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations of New Zealanders aged 15 years and older. *Osteoporos Int*. 2006; 17: 1382-1389.

Rucker D, Allan JA, Fick GH, Hanley DA. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *Can Med Assoc J* 2002; 166: 1517-1524.

Russo, LAT, Gregorio LH, Melazzi ACC, Martins SR, Carvao C, Mattaini A. Diagnóstico e tratamento da osteoporose: avaliação da frequência em centro especializado no Rio de Janeiro. *Femina* 2003; 31 (4): 321-325.

Sahota O, Munday MK, San P, Godber IM, Hosking DJ. Vitamin D insufficiency and the blunted PTH response in established osteoporosis: the role of magnesium deficiency. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1013-1021.

Saporito MS, Brown ER, Hartpence KC, Wilcox HM, Vaught JL, Carswell S. Chronic 1,25-dihydroxyvitamin D3 mediated induction of nerve growth factor mRNA and protein in L929 fibroblasts and in adult rat brain. *Brain Res* 1994; 633: 189-196.

Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LQ, Vieira JG, Maeda SS, Borba VC, Kunii I, Hayashi LF, Lazaretti-Castro M. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51(3): 437-442.

Saraiva, GL, Lazaretti-Castro, M, Vieira, JGH., Kunii, i, Hayashi, LF, Lazaretti-Castro, M. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23o 34'S), Brazil. *International Osteoporosis. Foundation and National Osteoporosis Foundation*, 2005.

Sato Y, Asoh T, Oizumi K. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in elderly women with Alzheimer's disease. *Bone* 1998; 23: 555-557.

Schroeder A, Colli E, Maggi M, Andersson KE. Effects of a vitamin D3 analogue in a rat model of bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2006; 98: 637-642.

Schwartz GG, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (hypothesis). *Anti-cancer Res* 1990; 10: 1307-1311.

Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of vitamin D. Scientific Committee on Food. Brussel: The European Commission, 2002.

Seton M, Jackson V, Lasser KE, Doppelt S, Pierre-Jacques M, Connelly M. Low 25-Hydroxyvitamin D and osteopenia are prevalent in persons ≥ 55 yr with fracture at any age. *J Clin Densit* 2005; 8(4): 454-460.

Shepard RM, DeLuca HF. Determination of Vitamin D and its metabolites in plasma. *Methods Enzymo* 1980; 67: 393-413.

Silva BC, Camargos BM, Fujii JB, Dias EP, Soares MM. Prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D e sua correlação com PTH, marcadores de remodelação óssea e densidade mineral óssea, em pacientes ambulatoriais. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52(3): 482-488.

Simpson RU, Weishaar RE. Involvement of 1,25 dihydroxyvitamin D3 in regulating myocardial metabolism: physiological and pathological actions. *Cell Calcium* 1988; 9: 285-292.

Sonnenberg J, Luine VN, Krey LC, Christakos S. 1,25dihydroxyvitamin D3 treatment results in increased choline acetyltransferase activity in specific brain nuclei. *Endocrinology* 1986; 118: 1433-1439.

Steingrimsdottir, L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzon L, Sigurdsson, G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005; 294: 2336-2341.

Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA, Chen TC, Holick MF. Adolescent Girls in Maine are at Risk for Vitamin D Insufficiency. *J Am Diet Ass* 2005; 105(6): 971-974.

Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, Gudbjartsson DF, Walters DG, Ingvarsson T, Jonsdottir T, Saemundsdottir J, Center JR, Nguyen TV, Bagger Y, Gulcher JR, Eisman JA, Christiansen C, Sigurdsson G, Kong A, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *N Engl J Med* 2008; 358.

Trivedi DP, Doll R e Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial. *British Medical Journal* 2003; 326: 469-475.

Van den Bemd, GT, Chang GT, Vitamin D and vitamin D analogues in cancer treatment. *Current Drug Target* 2002; 3: 85-94.

Vanicek K, Frei T, Litynska Z, Schmalwieser A. UV – Index for the public. A guide for publication and interpretation of solar UV Index forecasts for the public prepared by the Working Group 4 of the COST-713 Action “UVB Forecasting”. Brussels, *COST-713 Action*, 1999.

Vennejoul MC, Haguenauer D, Baudoin C. High burden faced by families of the patients 02 years after a hip fracture: The Picaros Prospective Study. *Osteoporos Int* 2004;15(s1):7.

Vieth R. Vitamin D toxicity, policy, and science. *J. Bone Miner Res* 2007; 22 (s2):64–68.

Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(1): 185-191.

Welsh JE. Targets of Vitamin D Receptor Signaling in the Mammary Gland. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (2): 86.

Wielen van der RPJ, Lowik MRH, Berg Van den H, Groot de LCOGM, Haller J, Moreiras O, Staveren van WA. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207-210.

World Health Organization. Assessment of fracture risk and application to screening for postmenopausal osteoporosis. Washington, DC: Technical Report Series 1994, 843: p. 1-129.

Identificativo	Nome	Sexo	Idade	Altura	Peso	Temperatura	Frequência	Pressão	Saturação	Correlação	Coeficiente	Índice	Classe	Observações	Resultado												
MMF1	01065	65	5,5	33	66	3,6	4,1	0,1744	-3,6	-1,0	0,665	-2,4	-0,8	0,622	-1,0	-0,0	0,708	-2	-0,6	N	0	0	1	66,4	160,2	0,80	
EC3	51067	74	5,7	47	69	2,7	4,2	0,1877	-0,4	-0,2	0,887	-0,2	-0,8	0,775	-0,2	-0,2	0,987	-0,8	-0,3	N	0	0	0	1	66,7	149,6	0,70
RB5	51068	78	2,8	175	66	3,9	4,1	0,1892	-3,1	-1,2	0,770	-1,7	-0,1	0,659	-1,2	-0,0	0,791	-1,7	0,0	N	0	0	0	1	66,7	150,0	0,70
TAC5	51071	75	2,7	108	66	3,3	4,1	0,1852	-2,5	-1,4	0,784	-0,5	-0,8	0,814	-0,5	-0,8	0,914	-0,3	-1,3	N	0	0	0	1	67,2	168,1	0,80
GMR	51074	63	4,9	35	95	4	4,2	0,1859	-0,1	-0,5	0,769	-0,1	-0,5	0,765	-0,1	-0,5	0,761	-1,0	-0,6	N	0	0	0	1	67,6	151,6	0,80
DMR	51077	58	5,8	40	66	3,1	4,2	0,1892	-0,1	-0,1	0,859	-0,2	-0,1	0,785	-0,0	-0,2	0,708	-0,4	-1,1	N	0	0	0	1	67,6	146,3	0,70
LE5E	51082	61	3,3	48	97	3,2	3,6	0,1856	-0,2	-0,4	0,838	-0,4	-0,2	0,792	-0,4	-0,2	0,922	-0,4	-1,1	N	0	0	0	1	68,2	160,3	0,80
TPR	51086	68	5,1	30	97	3,2	3,6	0,1887	-0,9	-0,1	0,826	-0,3	-0,1	0,826	-0,3	-0,1	1,044	-0,3	-1,5	N	0	0	1	2	70,0	143,6	0,80
AS9	51088	62	2,9	113	69	3,1	4,8	0,1709	-3,2	-0,2	0,762	-1,6	-0,5	0,760	-0,2	-0,4	0,862	-1,6	-2,3	N	0	0	1	1	78,0	144,6	0,70
7M5	51089	59	4,1	65	10,3	3,4	4,6	0,1787	-0,7	-1,1	0,694	-1,6	-1,2	0,705	-2,0	-2,4	1,202	-1,9	-2,2	N	0	0	3	0	81,0	161,7	1,00
7A	51090	77	2,5	45	97	2,8	4,3	0,1844	-2,8	-1,0	0,844	-2,1	-1,2	0,724	-0,8	-0,3	0,938	-0,6	-0,7	N	0	0	1	1	67,7	145,4	0,80
AMC	51093	72	4,1	68	92	3,1	3,9	0,1805	-2,7	-1,2	0,725	-2,1	-1,1	0,659	-1,2	-0,4	0,833	-1,4	-0,4	N	0	0	1	1	67,7	145,4	0,80
AIS	51096	63	3,8	60	10,1	2,1	4,3	0,1877	-3,1	-2,6	0,728	-1,7	-1,8	0,632	-1,4	-1,0	0,766	-2,7	-2,1	N	0	0	1	1	67,7	170,1	0,60
W5	51103	76	3,9	218	60,1	3,1	4,4	0,1839	-3,5	-3,0	0,688	-2,7	-2,2	0,854	-2,1	-1,3	0,764	-2,1	-2,2	N	0	0	1	1	68,1	155,0	0,80
MS2	51105	76	3,1	63	9,9	3,3	4,5	0,1879	-3,1	-2,9	0,696	-2,5	-2,0	0,845	-2,2	-1,3	0,769	-2,0	-1,1	N	0	0	1	1	68,1	146,2	0,80
ESL	51108	72	3,3	70	10,6	2,6	4,5	0,1911	-2,2	-0,4	0,751	-1,7	-0,1	0,737	-0,5	-0,1	0,865	-1,2	-0,1	N	0	0	1	2	61,2	151,7	0,80
MNS	51109	62	3,2	60	10,8	3,1	4,2	0,1851	-1,3	-0,3	0,851	-0,6	-0,1	0,762	-0,6	-0,1	0,865	-0,3	-0,2	N	0	0	1	2	71,1	146,4	0,70
AGM	51116	59	2,2	65	10,2	2,6	4,1	0,1887	-1,8	-0,3	0,726	-2,1	-0,9	0,655	-1,2	-0,4	0,832	-1,4	-0,3	N	0	0	1	2	64,9	169,2	0,60
IC6	51117	64	4	40	10	3,9	4	0,1897	-3,2	-1,4	0,763	-1,6	-1,1	0,652	-1,2	-0,3	0,865	-1,3	-0,1	N	0	0	1	1	68,6	166,3	0,80
NRS	51121	63	3,6	63	9,7	3,6	3,9	0,1747	-3,6	-2,0	0,743	-1,6	-0,2	0,599	-1,7	-0,0	0,764	-2	-0,8	N	0	0	1	1	60,0	159,6	0,70
LC3	51122	69	3,1	48	9,5	2,4	4,1	0,1835	-2,3	-1,0	0,74	-1,2	-0,6	0,652	-1,2	-0,1	0,778	-1,8	-1,1	N	0	0	1	1	60,0	142,8	0,70
IMP	51132	75	4,8	60	19,9	3,3	4,4	0,1848	-5,8	-4,5	0,697	-3,2	-2,7	0,487	-2,9	-2,2	0,596	-3,4	-2,6	N	0	0	1	1	67,8	167,3	0,80
MB8	51133	64	3,6	40	9,5	3,3	3,8	0,1838	-3,1	-1,3	0,783	-1,6	-0,1	0,675	-2,1	-2,3	0,854	-2	-0,1	N	0	0	1	1	69,0	146,8	0,80
TMS	51139	77	5,3	35	10	3,9	4,2	0,1774	-0,1	-2,3	0,726	-2,2	-0,9	0,535	-2,3	-1,4	0,675	-2,7	-1,5	N	0	0	1	1	64,3	151,2	0,80
TRM	51141	63	4,2	50	10,3	3,3	4,1	0,1853	-2,5	-1,2	0,655	-2,2	-1,1	0,615	-2,6	-1,1	0,788	-2,1	-1,1	N	0	0	1	1	67,7	163,8	0,70
TRM	51143	63	4,2	50	10,3	3,3	4,1	0,1853	-2,5	-1,2	0,655	-2,2	-1,1	0,615	-2,6	-1,1	0,788	-2,1	-1,1	N	0	0	1	1	67,7	163,8	0,70
DSN	51144	65	4,6	45	9,8	4,1	4,3	0,1834	-2,1	-0,2	0,833	-0,4	-0,1	0,815	-0,2	-0,1	0,696	-0,3	-0,2	N	0	0	1	2	64,1	151,6	0,80
LMR	51145	71	4,7	65	9,5	3,7	4,2	0,1871	-3,1	-1,4	0,744	-1,6	-0,1	0,638	-1,9	-0,1	0,626	-1,5	-0,1	N	0	0	1	1	69,5	146,3	0,70
MCR	51146	64	4,9	54	9,6	3,0	4,3	0,1828	-2,9	-1,2	0,862	-2,2	-0,5	0,762	-0,2	-0,2	0,653	-0,4	-0,2	N	0	0	1	2	63,1	147,8	0,70
LNI	51149	57	2,8	55	10,2	4,1	4,3	0,1876	-3,3	-2,3	0,65	-0,2	-0,7	0,767	-0,3	-0,1	0,662	-0,2	-0,6	N	0	0	1	1	64,1	155,4	0,61
MU	51151	67	3,1	73	9,1	3,1	4,2	0,1815	-3,1	-1,3	0,714	-2,2	-1,6	0,567	-2	-1,0	0,777	-2	-1,2	N	0	0	1	1	64,5	143,9	0,70
IRM	51174	71	5	100	10,4	3,3	4,5	0,1895	-1,5	-0,0	0,677	-2,6	-0,0	0,686	-1,9	-0,0	0,762	-2	-0,1	N	0	0	1	1	62,0	151,6	0,70
MCR	51167	63	3,9	45	9,2	2,9	3,9	0,1894	-2,5	-2,3	0,899	-0,3	-0,7	0,677	-2,5	-1,3	0,791	-1,6	-1,1	N	0	0	1	1	62,1	157,2	0,80
DIC	51167	63	3,9	45	9,2	2,9	3,9	0,1894	-2,5	-2,3	0,899	-0,3	-0,7	0,677	-2,5	-1,3	0,791	-1,6	-1,1	N	0	0	1	1	62,1	157,2	0,80
LAI	51168	58	2,8	40	9,6	3,1	4,1	0,1895	-1,1	-0,1	0,895	-1,1	-0,6	0,895	-0,3	-0,0	0,621	-0,2	-0,6	N	0	0	1	1	67,1	160,1	0,80
TRM	51168	58	2,8	40	9,6	3,1	4,1	0,1895	-1,1	-0,1	0,895	-1,1	-0,6	0,895	-0,3	-0,0	0,621	-0,2	-0,6	N	0	0	1	1	67,1	160,1	0,80
TRM	51168	58	2,8	40	9,6	3,1	4,1	0,1895	-1,1	-0,1	0,895	-1,1	-0,6	0,895	-0,3	-0,0	0,621	-0,2	-0,6	N	0	0	1	1	67,1	160,1	0,80
TRM	51168	58	2,8	40	9,6	3,1	4,1	0,1895	-1,1	-0,1	0,895	-1,1	-0,6	0,895	-0,3	-0,0	0,621	-0,2	-0,6	N	0	0	1	1	67,1	160,1	0,80
TRM	51168	58	2,8	40	9,6	3,1	4,1	0,1895	-1,1	-0,1	0,895	-1,1	-0,6	0,895	-0,3	-0,0	0,621	-0,2	-0,6	N	0	0	1	1	67,1	160,1	0,80
TRM	51168	58	2,8	40	9,6	3,1	4,1	0,1895	-1,1	-0,1	0,895	-1,1	-0,6	0,895	-0,3	-0,0	0,621	-0,2	-0,6	N	0	0	1	1	67,1	160,1	0,80
TRM	51168	58	2,8	40	9,6	3,1	4,1	0,1895	-1,1	-0,1	0,895	-1,1	-0,6	0,895	-0,3	-0,0	0,621	-0,2	-0,6	N	0	0	1	1	67,1	160,1	0,80
TRM	51168	58	2,8	40	9,6	3,1	4,1	0,1895	-1,1	-0,1	0,895	-1,1	-0,6	0,895	-0,3	-0,0	0,621	-0,2	-0,6	N	0	0	1	1	67,1	160,1	0,80
TRM	51168	58	2,8	40	9,6	3,1	4,1	0,1895	-1,1	-0,1	0,895	-1,1	-0,6	0,895	-0,3	-0,0	0,621	-0,2	-0,6	N	0	0	1	1	67,1	160,1	0,80
TRM	51168	58	2,8	40	9,6	3,1	4,1	0,1895	-1,1	-0,1	0,895	-1,1	-0,6	0,895	-0,3	-0,0	0,621	-0,2	-0,6	N	0	0	1	1	67,1	160,1	0,80
TRM	51168	58	2,8	40	9,6	3,1	4,1	0,1895	-1,1	-0,1	0,895	-1,1	-0,6	0,895	-0,3	-0,0	0,621	-0,2	-0,6	N	0	0	1	1	67,1	160,1	0,80
TRM	51168	58	2,8	40	9,6	3,1	4,1	0,1895	-1,1	-0,1	0,895	-1,1	-0,6	0,895	-0,3	-0,0	0,621	-0,2	-0,6	N	0	0	1	1	67,1	160,1	0,80
TRM	51168	58	2,8	40	9,6	3,1	4,1	0,1895	-1,1	-0,1	0,895	-1,1	-0,6	0,895	-0,3	-0,0	0,621	-0,2	-0,6	N	0	0	1	1	67,1	160,1	0,80
TRM	51168																										



INSTITUTO ESTADUAL DE DIABETES E ENDOCRINOLOGIA LUIZ CAPRIGLIONE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER CEP-IEDE nº 046/08

Protocolo: “Determinação dos valores de vitamina D em mulheres no climatério com osteopenia e osteoporose e associação com parâmetros do metabolismo ósseo e fraturas vertebrais”

Registro CEP-IEDE: CAAE 0034-08 (Este nº deve ser citado nas correspondências sobre este protocolo).

Pesquisadora principal: Luis Augusto Tavares Russo

Instituição: CCBR Brasil – Centro de Pesquisas e Análises Clínicas Ltda

O CEP-IEDE analisou o protocolo de tese acima referido e emitiu o parecer **APROVADO**.

De acordo com o regulamento do CEP-IEDE, e a Resolução 196, fica estabelecido a entrega de relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa ao CEP/IEDE.

Rio de Janeiro, 26 de agosto de 2008.


Laura da Costa S. Soares
Coordenadora do CEP-IEDE

APROVAÇÃO WYETH

From: Arkadi Chines [mailto:CHINESA@wyeth.com]

Sent: Tuesday, November 22, 2005 6:25 PM

To: Russo, Luis

Cc: Laura Roma

Subject: data

Dear Dr Russo,

I have discussed your proposal with several key people and I have good news for you.

If your intention is to use the baseline data from your site while the data is still blinded, all felt that this should be fine, even though the rule is not to publish or present any data before the study is completed and unblinded.

Net, your request is approved. Having said that, if you decide to publish these data, we would like to ask you to share with us the data prior to submission for publication so we could provide you our comments/feedback, if any.

Best Regards,

Arkadi Chines