

Concentração plasmática de 25 hidroxivitamina D em mulheres na pós-menopausa com baixa densidade mineral óssea

Concentration of 25-hydroxyvitamin D in postmenopausal women with low bone mineral density

Luis Augusto Tavares Russo^{1,2,3,4}, Luiz Henrique de Gregório^{1,2,3}, Paulo Gustavo Sampaio Lacativa^{1,5}, Lizanka Paola F. Marinheiro⁴

RESUMO

Objetivos: Determinar as concentrações plasmáticas médias de 25 hidroxivitamina D (25OHD) em mulheres na pós-menopausa com baixa densidade mineral óssea (DMO); encontrar o ponto de corte de elevação do paratormônio (PTH); avaliar a correlação entre 25OHD e DMO, parâmetros bioquímicos e presença de fraturas vertebrais. **Métodos:** Estudo transversal, com dosagem de 25OHD e de PTH, e realização de DMO e radiografia de coluna. **Resultados:** Houve elevada frequência de concentrações plasmáticas inadequadas de 25OHD (68,3%) e 8% de hiperparatireoidismo secundário. Não foram observadas diferenças significativas entre as concentrações plasmáticas de 25OHD e os parâmetros avaliados, exceto PTH, que apresentou associação inversa. O ponto de corte determinado foi de 61,5 nmol/L. **Conclusões:** A alta frequência de hipovitaminose D em idosas com baixa DMO sugere que a avaliação sistemática das concentrações plasmáticas de 25OHD deve ser realizada nessa população. Recomenda-se o uso de ponto de corte de 61,5 nmol/L até a realização de estudo epidemiológico que represente toda a cidade do Rio de Janeiro (RJ). Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(9):1079-87

Descritores

Vitamina D; hormônio paratireoideo; densidade óssea; deficiência de vitamina D

ABSTRACT

Objectives: This study was designed to determine mean serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D (25OHD) in postmenopausal women with low bone mineral density (BMD), to find the cutoff of parathormone (PTH) elevation, and to evaluate the correlation 25OHD with BMD, biochemical parameters and vertebral fracture presence. **Methods:** Transversal study, with collection of 25OHD and PTH, and determination of DMO and column radiograph. **Results:** A high incidence of inadequate serum concentrations of 25OHD (68.3%) was found and 8% of secondary hyperparathyroidism. No significant differences were found between 25OHD serum concentrations and the evaluated parameters, except for PTH, which showed a negative association. The established cutoff was 61.5 nmol/L. **Conclusions:** The elevated incidence of hypovitaminosis D in elderly women with low BMD suggests that a systematic evaluation of 25OHD serum concentrations must be done for this population. The use of 61.5 nmol/L as a cutoff is recommended until the realization of an epidemiologic study that represents all Rio de Janeiro city (RJ, Brazil). Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(9):1079-87

Keywords

Vitamin D; parathyroid hormone; bone density; vitamin D deficiency

INTRODUÇÃO

A vitamina D (VD) é um hormônio essencial para a manutenção do esqueleto e para a absorção de cálcio.

Se proveniente da síntese em animais, é denominada de colecalciferol (vitamina D3); se de origem vegetal, é o ergocalciferol (vitamina D2). É adquirida pela dieta

¹ CCBR Brasil Centro de Pesquisas Clínica, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

² Denso Clínica, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

³ Curso de Pós-Graduação em Endocrinologia e Diabetes da Pontifícia Universidade Católica, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

⁴ Instituto Fernandes Figueiras (IFF), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) em Saúde Coletiva da Mulher e da Criança, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

⁵ Medicina Interna da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Correspondência para:

Luis Augusto Tavares Russo.
Rua Mena Barreto, 33
22271-100 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil
luis.russo@cibr.com

Recebido em 17/Set/2008
Aceito em 21/Set/2009

por meio da ingestão de alimentos ricos em óleo de peixe, fígado e ovos. A maior fonte, porém, decorre da ativação na pele (derme e epiderme), a partir da exposição aos raios ultravioleta B (UVB), quando o composto 7-deidrocolesterol se transforma em vitamina D3. Essa forma, cuja ativação não é metabólica, necessita das funções hepática e renal preservadas. É transportada pela corrente sanguínea até o fígado, onde sofre uma hidroxilação no carbono 25, tornando-se a 25 hidroxivitamina D (25OHD) ou calcidiol. Para se tornar ativa, a 25OHD necessita ainda de uma hidroxilação na posição 1, que ocorre nas mitocôndrias dos túbulos contornados proximais do rim, sob a ação da enzima 1 α hidroxilase, transformando-se em 1,25-diidroxivitamina D (1,25(OH)₂D) ou calcitriol (hormônio 1.000 vezes mais potente que seu precursor, o calcidiol) (1).

Atualmente, a dosagem de 25OHD é a mais adequada para se avaliar e monitorizar o *status* nutricional de VD no organismo humano (2). Caracterizam-se como hipovitaminose D concentrações plasmáticas de 25OHD abaixo do limiar considerado suficiente para manutenção de uma secreção normal de paratormônio (PTH) pelas paratireoides. Na insuficiência de VD, evidencia-se 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 (2). É importante sublinhar que a insuficiência de VD é um problema crescente e, em inúmeros países, tem-se observado concentrações plasmáticas inadequadas em idosos (3). Imaginava-se que o Brasil, por ser um país tropical e ensolarado, não tivesse uma população exposta à deficiência de VD. No entanto, trabalhos recentes em algumas cidades têm revelado números alarmantes (4-6). Na deficiência de VD, são evidenciadas alterações histológicas clássicas da osteomalácia e raquitismo, doenças caracterizadas por defeito de mineralização na matriz óssea, além de aumento acentuado das concentrações plasmáticas de PTH e manifestações de hipocalcemia e hiposfosfatemia (7-9).

Ainda não há, entretanto, uma definição aceita globalmente sobre qual seria o valor de normalidade de 25OHD para a população. Diversos estudos tentaram definir um ponto de corte ideal de 25OHD baseados na concentração plasmática, abaixo do qual os valores séricos de PTH se elevam, mas essa concentração plasmática tem variado em cada país onde foi pesquisado (7). 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 (10).

No Brasil, estudo com jovens entre 17 e 35 anos mostrou que o ponto de corte era de 74,5 nmol/L (11). Nos idosos acima de 70 anos, é provável que seja necessário elevar essa concentração plasmática para mais próximo de 100 nmol/L para se conseguir suprimir o PTH (10). A classificação desenvolvida por Freaney e cols. (12) tem sido amplamente utilizada para definir o *status* de VD e refere como concentrações plasmáticas desejáveis de 25OHD valores acima de 100 nmol/L (ou 40 ng/mL).

A correlação da osteoporose e fraturas atraumáticas com a hipovitaminose D é um tema relevante que vem sendo discutido na literatura (3-7), mas ainda não existe um consenso entre os pesquisadores acerca da concentração plasmática sérica ideal de 25OHD para evitar as fraturas de osteoporose. Acredita-se, entretanto, que a deficiência de VD cause impacto sobre as fraturas, influenciado não apenas pela perda da densidade mineral óssea (DMO) que ocorre com o envelhecimento – uma vez que se demonstrou, em idosos, correlação positiva das concentrações plasmáticas de 25OHD com a DMO do colo do fêmur (13) –, mas também ligado a aspectos indiretos, ao influenciar o sistema neuromuscular, no qual 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 (9).

Recentemente, observou-se que as fraturas vertebrais são as fraturas por osteoporose mais comuns, porém pouco diagnosticadas (14). A identificação das fraturas vertebrais osteoporóticas é importante, pois estudos comprovaram que essa identificação é um potente fator independente de predição de novas fraturas, tanto na coluna quanto nas demais regiões do esqueleto (15,16). Dois terços dos pacientes que sofrem fraturas de colo de fêmur são portadores de deficiência de VD (5,17-19), porém há ainda poucos dados sobre a prevalência de fraturas vertebrais na América Latina e no Brasil (20) e, especificamente, na cidade do Rio de Janeiro (RJ).

Os objetivos primários deste estudo foram determinar as concentrações plasmáticas médias de 25OHD em mulheres na pós-menopausa com baixa massa óssea e encontrar o ponto de corte de elevação do PTH. Os objetivos secundários consistiram em correlacionar a 25OHD com: DMO, parâmetros bioquímicos e presença de fraturas vertebrais.

MÉTODOS

Foram selecionadas 251 mulheres na pós-menopausa, com idades entre 50 e 85 anos, portadoras de baixa

massa óssea, diagnosticadas por meio da densitometria óssea. Todas as pacientes foram selecionadas da clínica CCBR Brasil – Centro de Pesquisas Clínica (local onde foi realizado estudo), no Rio de Janeiro, que participaram da seleção para um estudo multicêntrico internacional com um novo medicamento para osteoporose/osteopenia, mas que não puderam ser incluídas por questões de prazo do projeto. Todas as pacientes selecionadas vieram voluntariamente ao centro de pesquisas após assistirem a palestras proferidas pela equipe médica sobre osteoporose em diferentes comunidades na região metropolitana, oriundas da zona sul e 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 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), sem 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 corticoesteroides por mais de seis meses, ou uso atual de hormônio feminino, moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs), bisfosfonatos, calcitonina, tibolona, cálcio e/ou VD.

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 por meio de questionário estruturado, após entrevista e exame físico completo. A raça foi determinada segundo designação da própria paciente.

A avaliação da DMO foi realizada com dois equipamentos de densitometria por absorção de fótons de dupla-energia (método DXA). Os aparelhos utilizados foram o Prodigy – 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 Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES

III) entre 20 e 30 anos (escore T) e com as faixas de desvio-padrão da própria idade das pacientes (escore Z). Ambos os equipamentos são calibrados de forma seriada, conforme as determinações do fabricante. O coeficiente de variação do aparelho é de 1,3% para L1-L4 e 0,8% para fêmur total; e a variação mínima significativa é de 3,6 e 2,2 g/cm², respectivamente (considerado intervalo de confiança de 95%). Para efeito de diagnóstico, utilizou-se a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) (21). Todas as densitometrias foram analisadas pelo mesmo profissional, que possui experiência em realizar laudos desse exame.

As radiografias de coluna 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 anteroposterior. Os critérios de Genant e cols. (22) foram utilizados para caracterizar as fraturas em leves, moderadas e graves. Tanto os exames de densitometria óssea quanto as radiografias foram reanalisadas por laboratório central de imagem nos Estados Unidos. Todas as radiografias foram analisadas pelo mesmo profissional, que possui experiência em realizar laudos desse exame.

As dosagens laboratoriais foram coletadas em jejum e 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 pelo laboratório central da Covance, utilizando o kit DiaSorin, com coeficiente de variação intra e interensaio entre 4,6% e 7,0%, e 8,2% e 11,0%, respectivamente. O PTH utilizado foi o DiaSorin N-tact PTH SP (valores de referência: 1,1 a 6,9 pmol/L), medido por método de imunorradiométrico, com coeficiente de variação intra e interensaio de 3,7% e 8,2%, e 8,0% e 12,0%, respectivamente. O cálcio foi analisado pelo método colorimétrico arzenazo (valor de referência: 8,4 a 11,0 mg/dL); o fósforo, pelo colorimétrico hipoxantina (valor de referência: 2,5 a 4,5 mg/dL); a creatinina, pelo método colorimétrico Jaffé (valores de referência: 0,7 a 1,5 mg/dL); a fosfatase alcalina, pelo colorimétrico nitrofenol (valores de referência: 70 a 290 U/L); e a albumina foi analisada pelo método colorimétrico verde de bromocresol (valores de referência: 3,2 a 5,0 g/dL) – todos realizados pelo laboratório da Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia (AFIP) em São Paulo (SP). Considerou-se hiperparatireoidismo secundário quando a concentração plasmá-

tica de PTH encontrava-se acima do valor de referência associado à normo ou hipocalcemia. Utilizou-se a classificação desenvolvida por Freaney e cols. (12) para classificação das concentrações plasmáticas de 25OHD.

Foi realizada uma análise descritiva dos dados para todo o grupo, 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 entre os testes laboratoriais, a DMO e as fraturas e as diferentes concentrações plasmáticas de 25OHD, por meio dos testes *t* de Student, teste do χ^2 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, e as análises estatísticas foram realizadas no programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 13.0. Considerou-se para todas as análises níveis significativos $p < 0,05$.

O projeto contemplou 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 Luiz Capriglione 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.

RESULTADOS

Entre as 251 mulheres na menopausa incluídas no estudo, 164 (65,3%) apresentavam diagnóstico de osteoporose e 87 (34,7%), de osteopenia. A tabela 1 apresenta os dados demográficos dessa amostra: 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 plasmáticas médias de 25OHD ($p = 0,820$). Observou-se que baixa massa óssea (tanto osteoporose quanto osteopenia) foi mais frequente no grupo de mulheres brancas (70,9%), que apresentaram, em média, $65,37 \pm 24,94$ nmol/L de 25OHD; as mulheres de raça negra apresentaram $65,63 \pm 30,57$ nmol/L, não havendo diferença estatisticamente significativa ($p = 0,948$).

O grupo de osteoporose apresentou peso significativamente menor quando comparado ao grupo de osteopenia ($p < 0,001$). Ao se associar os pacientes com concentrações plasmáticas de 25OHD nos extremos mais baixos (< 25) e mais altos (> 100) com a variação de peso, não se observaram diferenças estatísticas ($p = 0,948$). Avaliou-se o índice de massa corpórea (IMC, dado por peso/altura²) das pacientes estudadas para correlacionar à massa óssea, sendo verificadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de osteoporose e osteopenia. Observou-se, nesse grupo de mulheres com baixa massa óssea, que 22,4% apresentam IMC na faixa de obesidade (maior que $30,0$ kg/m²), 43,4%, na faixa de sobrepeso (entre $25,0$ e $30,0$ kg/m²), 31,6%, na faixa de normalidade (entre $15,0$ e $24,0$ kg/m²) e apenas 2,6%, na faixa de baixo peso (abaixo de $15,0$ kg/m²). Os pacientes com diferentes concentrações plasmáticas de 25OHD foram relacionados à variação de IMC; não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,991$).

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

As amostras de 25OHD foram colhidas de maio a agosto de 2004, meses considerados de temperatura mais amena no Rio de Janeiro. As concentrações plasmáticas médias de 25OHD encontradas nas pacientes avaliadas foram de $65,4 \pm 26,6$ nmol/L, variando de $15,0$ a $215,0$ nmol/L. As diferentes concentrações plasmáticas de 25OHD foram estratificadas conforme a classificação de Freaney e cols. (12) (Tabela 2). Não houve diferença estatística entre o grupo com osteoporose e com osteopenia em nenhuma das faixas estratificadas. Na amostra analisada, apenas 8,4% das pacientes apresentaram 25OHD com concentrações plasmáticas consideradas completamente normais (≥ 100 nmol/L).

Os testes laboratoriais de fosfatase alcalina óssea foram mais elevados para o grupo de osteoporose que para o de osteopenia, havendo diferença estatística significativa ($p < 0,001$). Não se observou, entretanto, associação entre a fosfatase 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 registrou associação entre as concentrações plasmáticas de cálcio e fósforo e as diferentes concentrações plasmáticas de 25OHD ($p = 0,101$ e $0,463$, respectivamente) (Tabela 3).

Tabela 1. Características demográficas dos participantes do estudo, separadas de acordo com o resultado da densitometria

Variáveis	Osteoporose (n = 164)	Osteopenia (n = 87)	Total (n = 251)	Valor de p
Raça: prevalência (%)				
Branca	121 (73,8)	57 (65,5)	178 (70,9)	0,170*
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	1,000**
Escore T de coluna lombar	-3,1 ± 0,7	-1,5 ± 0,8	-2,5 ± 1,1	0,450**
DMO de colo de fêmur (g/cm ²)	0,745 ± 0,094	0,812 ± 0,072	0,768 ± 0,092	< 0,001**
Escore 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*

Dados apresentados como número de pacientes (porcentagem) ou média ± desvio-padrão.

IMC: índice de massa corpórea; DMO: densidade mineral óssea.

* Teste do χ^2 ; **teste t de Student.

Tabela 2. 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)	Valor de p
< 25	2 (1,2%)	3 (3,4%)	5 (2,0%)	0,345*
25-49	42 (25,6%)	21 (24,1%)	63 (25,1%)	0,798**
< 50	44 (26,8%)	24 (27,6%)	68 (27,1%)	0,898**
< 75	110 (67,1%)	58 (66,7%)	168 (66,9%)	0,948**
≥ 100	12 (7,3%)	9 (10,3%)	21 (8,4%)	0,410**

* Teste exato de Fisher; ** Teste do χ^2 .

Tabela 3. Perfil laboratorial do grupo de mulheres analisadas, separadas de acordo com as concentrações plasmáticas de 25OHD

Exames	25OHD (nmol/L)			Valor de p*
	≤ 25	≤ 50	> 50	
Número de pacientes	10	76	175	
PTH (pmol/L)	4,4 ± 2,4	4,5 ± 1,6	4,4 ± 2,6	0,556
Cálcio (mg/dL)	9,5 ± 0,4	9,7 ± 0,3	9,7 ± 0,3	0,506
Fósforo (mg/dL)	3,1 ± 0,4	3,2 ± 0,3	3,3 ± 0,4	0,676
Albumina (g/dL)	4,1 ± 0,2	4,2 ± 0,2	4,2 ± 0,2	0,146
Fosfatase alcalina (U/L)	99,8 ± 26,5	100,5 ± 26,0	100,8 ± 37,0	0,089

Resultados em média ± desvio-padrão.

* Teste t de Student.

Verificou-se que 20 (8,0%) pacientes estavam com hiperparatireoidismo secundário e 101 (40,2%) tinham PTH próximo ao limite superior da normalidade (no decimal superior). 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 entre os grupos ($p = 0,021$). Entretanto, não houve correlação estatisticamente significativa entre as concentrações plasmáticas de PTH e 25OHD. O grupo de pacientes com valores de 25OHD < 25 nmol/L teve PTH 23,1% mais elevado que o outro extremo de pacientes com 25OHD > 100 nmol/L.

O ponto de corte foi escolhido com auxílio da curva ROC, que foi utilizada para identificar as concentrações de 25OHD que indicam maior probabilidade de elevação dos níveis de PTH (valores > 6,9 pmol/L, limite superior do valor de referência) (Figura 1). Na avaliação da correlação entre PTH e 25OHD, determinou-se o ponto de corte de 61,5 nmol/L (Figuras 1 e 2) – 118 (47%) pacientes tinham 25OHD abaixo desse valor.

Observou-se que, das 251 mulheres, 52 (20,7%) tiveram diagnóstico de fratura vertebral por meio da avaliação das radiografias de coluna vertebral. As fraturas foram leves em 49 casos (73,1%); moderadas em 15 (22,3%), e graves em 3 (4,4%). Não houve associação das concentrações plasmáticas de 25OHD com o achado de fraturas vertebrais ($p = 0,961$). No entanto, considerando as diferentes faixas desse exame, observou-se que, abaixo de 75 nmol/L, 30 (57,7%) pacientes 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, verificou-se que 86,5% das fraturas vertebrais ocorreram em pacientes com concentrações plasmáticas abaixo desse valor.

DISCUSSÃO

Observou-se elevada frequência de concentrações plasmáticas 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. Saraiva e cols. (22) encontraram em idosos ambulatoriais saudáveis de São Paulo média de 49,5 nmol/L para 25OHD (exames colhidos ao longo do ano). No Rio Grande do Sul, devido às suas características climáticas, foram observadas concentrações plasmáticas baixas (37,7 nmol/L) em idosos internados (23). Observa-se, assim, que em Estados com latitudes mais ao sul as concentrações plasmáticas médias foram mais baixas que as encontradas no presente estudo. Na Argentina, em mulheres normais entre 40 e 90 anos seguidas ambulatorialmente, encontrou-se valor próximo ao deste estudo (63,0 nmol/L, no verão, e 53,0 nmol/L, no inverno) (23). As concentrações séricas de 25OHD, tanto em adultos como em jovens e idosos, têm variado de acordo com a região geográfica e a variação sazonal, conforme claramente identificado em países europeus (24).

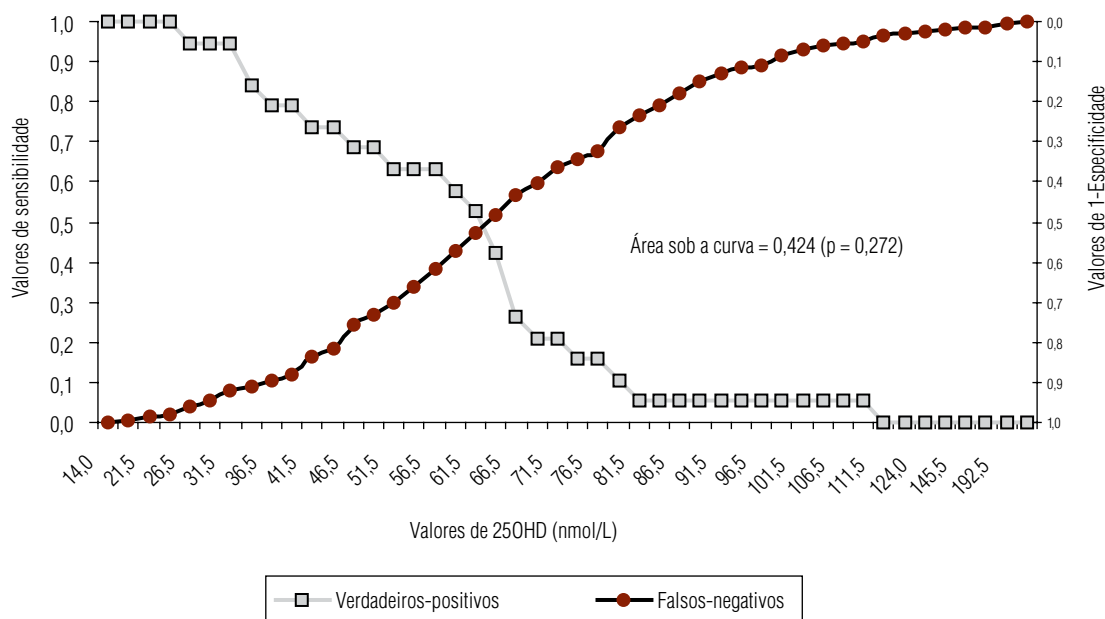


Figura 1. Curva ROC para determinação do ponto de corte da 25OHD. Os dados observados estimaram 0,424 ($p = 0,272$) de área sob a curva, indicando que a 25OHD não se encontra perfeitamente associada ao PTH. Observa-se que o ponto de equilíbrio das curvas de sensibilidade e 1-especificidade, para as concentrações de 25OHD, encontra-se entre 59 e 61,5 nmol/L, significando que os pacientes com esses níveis de 25OHD na amostra analisada retomaram à maior probabilidade de detecção de verdadeiros-positivos (PTH acima de 6,9 pmol/L, isto é, acima do limite superior de referência) e à menor probabilidade falsos-negativos a partir dos valores séricos da 25OHD.

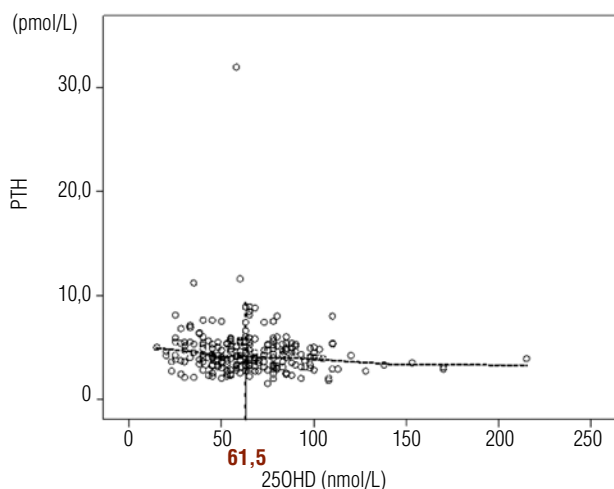


Figura 2. Correlação das concentrações plasmáticas de PTH com 25OHD. Destaca-se o ponto de corte de 61,5 nmol/L encontrado por meio da análise da curva ROC. Cada ponto representa um paciente.

No grupo estudado, 47,0% tinham concentrações plasmáticas de 25OHD abaixo do ponto de corte de 61,5 nmol/L (em relação ao PTH), e 2,0% com deficiência de VD (< 25 nmol/L). Apenas 8,4% apresentavam concentrações plasmáticas consideradas na literatura como completamente normais para essa faixa etária (acima de 100 nmol/L). Estudo epidemiológico (3) em 18 países de latitudes variadas (entre 64N-38S) avaliou a prevalência de concentrações plasmáticas inadequadas de 25OHD entre mulheres portadoras de osteoporose, observando-se valores baixos em quase todo o planeta (64% em média tinham valores inadequados): Suécia 37%; Estados Unidos entre 37% e 74%; e 67% na América Latina. Deficiência de VD foi encontrada em 6% dos países, variando de 2% a 37% (3). Outro estudo (7) observou 5% de deficiência de VD (< 25 nmol/L) nos meses de inverno, semelhante a resultados norte-americanos (25,26) e do presente estudo, mesmo sendo locais com invernos menos ensolarados que o do Rio de Janeiro. O mesmo ocorre com países do Oriente Médio (27) que também possuem alta prevalência de deficiência desse hormônio, apesar de quentes e com muita luminosidade. Nesse caso específico, os hábitos culturais podem contribuir para esse achado, como uso de roupas cobrindo todo corpo das mulheres, assim como hábitos alimentares e outras condições clínicas associadas em idosos (28,29).

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 (5). A prevalência de hipovitaminose D em idosos institucionalizados em São

Paulo foi de 71,2%, sendo que 43,8% do grupo ambulatorial tinha concentrações plasmáticas inadequadas, de acordo com o critério de ponto de corte de 50 nmol/L de 25OHD (30). Esses dados epidêmicos são corroborados por estudo recente realizado em Minas Gerais (6), em que a insuficiência de VD foi observada em 42% da população estudada em ambulatório de Belo Horizonte.

O presente estudo com mulheres na pós-menopausa não mostrou correlação entre 25OHD e as concentrações plasmáticas de PTH. Como cada população e latitude podem apresentar pontos de corte de 25OHD diferentes, o uso da referência do método não deve ser utilizado na população deste estudo, por não ter sido previamente avaliado nela. Por isso, há a necessidade de determinar o valor de 25OHD a ser considerado como o ponto abaixo do qual se deve iniciar tratamento para hipovitaminose D. O ponto de corte de 61,5 nmol/L de 25OHD encontrado foi muito semelhante a outros estudos em países de latitudes semelhantes às do Brasil (3,6,7). Em Minas Gerais, com pacientes ambulatoriais com diversas doenças e faixa etária com média de 57 anos (entre 14 e 91 anos), o ponto de corte foi de 32 ng/dL (aproximadamente 65 nmol/L) (6), semelhante ao encontrado na América Latina e em outros países (3). Esses dados confirmam estimativas em inúmeras publicações sobre os diferentes achados da concentração plasmática máximo de 25OHD para supressão do PTH e que variam entre 30 e 90 nmol/L (29).

Na insuficiência de VD, o PTH costuma ficar discretamente alterado ou no limite superior da normalidade (26). 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) (23).

Não houve diferença significativa das concentrações plasmáticas de 25OHD para idade, raça e dados antropométricos de peso, altura e IMC. Apesar de as pacientes osteoporóticas terem peso e IMC mais baixos que as osteopênicas, surpreendeu o fato de ser encontrada, de forma geral, uma alta frequência de pacientes com sobrepeso e ou obesidade no grupo, pois o baixo peso é considerado fator de risco para osteoporose e fraturas (31). Apesar de o estudo não ser desenhado para esse objetivo, a raça branca foi mais comumente acometida de osteoporose/osteopenia, condizente com dados epidemiológicos existentes sobre a doença (31).

Sabe-se que é necessário ter concentrações plasmáticas adequadas de 25OHD para permitir uma adequada absorção do cálcio administrado por via oral e,

assim, potencializar seu efeito benéfico no esqueleto, tanto que passou a ser obrigatória a correção de concentrações plasmáticas baixas de 25OHD antes de se iniciar a terapêutica em estudos clínicos randomizados com novos medicamentos. Em estudo recente, demonstrou-se que a absorção de cálcio foi 65% maior quando as concentrações plasmáticas de 25OHD estavam na média de 86,5 nmol/L, se comparadas à absorção em concentrações plasmáticas médias na faixa de 50 nmol/L (32). Opinião de consenso no tema é a de que, para evitar as fraturas por osteoporose, a concentração plasmática ideal de 25OHD deve estar entre 50 e 80 nmol/L. Alguns autores reconhecem que homens e mulheres idosos devem ingerir pelo menos de 20 a 25 mcg (800 a 1.000 UI) de VD, ao dia, para atingir uma concentração plasmática sérica de 75 nmol/L, ficando, assim, com menor risco de desenvolver fratura (33).

As prováveis causas de a população geriátrica ser mais sensível à hipovitaminose D parece se relacionar ao fato de o grupo sofrer menor exposição solar, ter sua capacidade de produção de VD reduzida (18,34), principalmente por apresentar função renal diminuída (13), alimentar-se de forma inadequada, além de absorver menos VD pelo trato gastrointestinal (11), e usar múltiplas drogas que interferem na absorção e metabolização da VD.

Em mulheres idosas, estudo (34) revelou que as concentrações plasmáticas de 25OHD e a DMO se associam positivamente quando as concentrações plasmáticas de 25OHD estão abaixo de 30 nmol/L, mas o mesmo não se observou quando as concentrações plasmáticas são superiores. No entanto, em relato recente, as concentrações plasmáticas de 25OHD e a DMO do colo de fêmur total se associaram positivamente quando as concentrações plasmáticas de 25OHD eram > 90 a 100 nmol/L em 13.432 homens e mulheres de 20 anos ou mais que participaram do estudo (34). No presente estudo, não se observou associação direta da 25OHD à 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 (35). Não se observou associação de fraturas e deficiência de VD (< 25 nmol/L). Notou-se, no entanto, que mais da metade das fraturas vertebrais ocorreram em pacientes com 25OHD < 75 nmol/L, dado semelhante ao encontrado na literatura (36-38), e quase a totalidade das fraturas foi encontrada em pacientes com valores abaixo de suficiência de 100 nmol/L.

Este estudo não é de base populacional, mas traz à luz dados de uma avaliação de hipovitaminose D em

mais uma cidade metropolitana do país. Uma limitação foi a coleta apenas nos meses mais frescos do ano, não se podendo fazer uma comparação com os meses de verão.

Estudos recentes têm correlacionado na literatura a suplementação de VD a menores taxas de mortalidade e, talvez, esse hormônio tenha a capacidade de modular determinados agentes relacionados a uma vida mais longa (39). Estudos observacionais sugerem que concentrações plasmáticas baixas de 25OHD associam-se a condições graves de saúde que incluem neoplasias, doença cardiovascular e diabetes melitos (responsáveis por 60% a 70% da mortalidade total em países desenvolvidos). São necessários estudos desenhados para esse importante tema.

CONCLUSÃO

A definição do ponto de corte de 61,5 nmol/L é importante, uma vez que irá orientar o médico clínico a tratar corretamente a hipovitaminose D, caso encontre concentrações plasmáticas abaixo de 61,5 nmol/L em sua paciente. Embora este estudo não seja adequado para representar toda a população de mulheres com baixa massa óssea do Rio de Janeiro, por ter valor próximo a de outras populações avaliadas, esse ponto de corte pode ser usado como referência até que um estudo epidemiológico em toda a cidade do Rio de Janeiro seja realizado.

O presente estudo mostrou uma grande frequência de insuficiência e deficiência de VD em mulheres com baixa massa óssea, dado também encontrado em outras populações e etnias, o que mostra a importância de se realizar uma avaliação sistemática do *status* de VD para mulheres na menopausa. Parece oportuno o momento para uma discussão sobre a implementação de políticas de suplementação e fortificação alimentar com VD, que têm sido debatidas e difundidas em outros países (4), especialmente direcionadas àqueles com maior risco: a população crescente de idosos brasileiros que vive nas grandes cidades.

Agradecimentos: ao laboratório Wyeth internacional, por permitir a utilização dos dados basais de estudo multicêntrico.

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Holick MF. Vitamin D: pathobiology, metabolism and clinical applications. In: de Groot LC, editor. Endocrinology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1995. p. 990-1011.
2. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Vieth R, Dawson-Hughes B, Heaney RP, et al. Estimated of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16(7):713-6.
3. Lips P, Hosking K, Lipuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women

- with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Inter Med.* 2006;260(3):245-54.
4. 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.
 5. 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):266-70.
 6. 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):482-8.
 7. 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.
 8. 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. 315-9.
 9. Castro MS, Pedosa MC. Papel da vitamina D na função neuromuscular. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49(4):495-501.
 10. 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):185-91.
 11. Maeda SS, 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):1653-9.
 12. 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):187-91.
 13. Ooms ME, Lips P, Roos JC, van der Vijgh WJ, Popp-Snijders C, Bezemer PD, et al. Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res.* 1995;10(8):1177-84.
 14. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone.* 2003;33(4):522-32.
 15. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001;285(3):320-3.
 16. Damiano J, Kolta S, Porcher R, Tournoux C, Dougados M, Roux C. Diagnosis of vertebral fractures assessment. *J Clin Densitom.* 2006;9(1):66-71.
 17. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med.* 1992;327(23):1637-42.
 18. 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(10):670-6.
 19. Venrejeoul MC, Haguenaer 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 (Suppl1):S7.
 20. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock J, Zanchetta JR, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin America countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int.* 2009;20(2):275-82 World Health Organization. Assessment of fracture risk and application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.
 21. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993 Sep;8(9):1137-48.
 22. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LQ, Vieira JG, Maeda SS, et al. 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):437-42.
 23. 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(4):1052-8.
 24. 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.
 25. McKenna MJ. Differences in Vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med.* 1992;93(1):69-77.
 26. Gannagé-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res.* 2000;15(9):1856-62.
 27. Mezquita-Raya P, Muñoz-Torres M, Luna JD, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E, et al. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2001;16(8):1408-15.
 28. Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(4):640-6.
 29. Faisal-Cury A, Zaccello KP. Osteoporose: prevalência e fatores de risco em mulheres de clínica privada maiores de 49 anos de idade. *Acta Ortop Bras.* 2007;15(3):146-50.
 30. Premaor MO, Furnaletto TW. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(1):25-37.
 31. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on winter time and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 1991;115(7):505-12.
 32. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, 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(18):2257-64.
 33. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, Norbiato G. High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern Italy for initial screening. *Osteoporos Int.* 1999;9(3):226-9.
 34. Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Rodríguez-García M, Cannata-Andía JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos Int.* 2003;14(6):520-4.
 35. 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(7):1010-8.
 36. Melton LJ 3rd, Lane AW, Cooper C, Eastell R, O'Fallon WM, Riggs BL. Prevalence and incidence of vertebral deformities. *Osteoporos Int.* 1993;3(3):113-9.
 37. Rizzoli R. Epidemiology and diagnosis of postmenopausal osteoporosis. In *Atlas of Postmenopausal Osteoporosis.* Science Press. 2004: 25-46.
 38. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007;167(16):1730-7.
 39. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007;167(16):1730-7.