

Ministério da Saúde

**FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz**

**Escola Nacional de Saúde Pública
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães**

***PREVALÊNCIA DE OSTEOPOROSE , FRATURAS
VERTEBRAIS, INGESTÃO DE CÁLCIO, E
DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D EM MULHERES NA
PÓS-MENOPAUSA***

FRANCISCO ALFREDO BANDEIRA E FARIAS

**TESE APRESENTADA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE
DOUTOR EM CIÊNCIAS – AREA DE SAÚDE PÚBLICA
LINHA DE INVESTIGAÇÃO: EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE
DE DOENÇAS CRÔNICO-DEGENERATIVAS**

Recife, Março de 2003

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Escola Nacional de Saúde Pública
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães

PREVALÊNCIA DE OSTEOPOROSE, FRATURAS
VERTEBRAIS, INGESTÃO DE CÁLCIO, E
DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D EM MULHERES NA
PÓS-MENOPAUSA

AUTOR: FRANCISCO ALFREDO BANDEIRA E FARIAS

TESE APRESENTADA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE
DOUTOR EM CIÊNCIAS – AREA DE SAÚDE PÚBLICA
LINHA DE INVESTIGAÇÃO: EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE
DE DOENÇAS CRÔNICO-DEGENERATIVAS

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Freese de Carvalho

Palavras-chave: Osteoporose, fraturas vertebrais, ingestão de cálcio,
vitamina D.
Osteoporosis, vertebral fractures, calcium intake, vitamin D

FARIAS, Francisco Alfredo Bandeira
***Prevalência de osteoporose, fraturas vertebrais,
ingestão de cálcio, e deficiência de vitamina D em
mulheres na pós-menopausa.*** / Francisco Alfredo Bandeira
e Farias – Recife, março de 2003.
xxv, 164 f.
Tese (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde Pública /
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães - FIOCRUZ
1. Osteoporose. 2. Fraturas vertebrais. 3. Ingestão de
cálcio. 4. Vitamina D

Dedicatória

Dedico este trabalho

Aos meus pais Antônio e Dirce.

Aos meus tios Henry e Dísan.

À minha esposa, Cristina, meus filhos, Leonardo, Maria Paula e
Francisco Victor.

Agradecimentos

Aos Drs. Henrique Cruz, Luiz Fernando Maciel e Francisco Barreto, Mestres e amigos, pela influência marcante e permanente na minha carreira profissional.

Ao Professor Eduardo Freese pela orientação paciente e valiosa.

Aos Professores John Bilezikian da Universidade Columbia em Nova York e Michael Kleerekoper da Universidade Wayne em Detroit, por suas importantes contribuições na elaboração deste trabalho.

Ao Professor Wainer Souza por sua orientação na análise estatística.

Aos colegas e amigos, Carlos Marinho, Geísa Macedo, Gustavo Caldas, Eustácio Vieira, Luiz Griz, pelo apoio constante, estímulo e solidariedade.

Ao Dr. Alexandre Bezerra de Carvalho pela dedicação como diretor do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, e pelo apoio e incentivo na elaboração deste projeto.

Aos colegas do Hospital Agamenon Magalhães e do Centro de Osteoporose, Maria Elba Bandeira, Conceição Chaves, Keyla Camargo, Milena Moutelik, Marcela Barbosa, pela solidariedade.

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

Apo-E – Apoproteína E

DMO – Densidade mineral óssea

DBP- D binding protein

EPOS – European Prospective Osteoporosis Study

EVOS - European Vertebral Osteoporosis Study

FSH – Folicle stimulating hormone

GH – Growth hormone

HMGCoA-r – Hidroxi-metil-glutaril-coenzima A-redutase

IECA – Inibidores da enzima conversora da angiotensina

IGF-1 – Insulin-like growth factor 1

IMC – Índice de massa corpórea

NHANES III (third National Health and Nutrition Examination Survey)

NIH – National Institute of Health

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPG – osteoprotegerina

PTH – Paratormônio

RANK – Receptor activator nuclear factor-k

RANKL- Receptor activator nuclear factor-k ligand

RIA – radioimmunoassay

UVB – Ultra violet B

25OHD - 25-hidroxivitamina D

SUMÁRIO

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	xiii
LISTA DE GRÁFICOS.....	xv
LISTA DE QUADROS.....	xix
RESUMO.....	xxii
ABSTRACT.....	xxiv
1 – INTRODUÇÃO.....	1
1.1- Epidemiologia da osteoporose e fraturas.....	1
1.2- Importância da ingestão de cálcio na integridade óssea.....	20
1.3- Deficiência / insuficiência de vitamina D.....	30
1.4-Outros fatores que influenciam a massa óssea.....	46
1.4.1- Aspectos genéticos da remodelação óssea.....	46
1.4.2- Susceptibilidade genética para osteoporose.....	50
1.4.3-Exercícios físicos.....	56
1.4.4- Drogas usadas para doenças não ósseas que afetam positivamente a massa óssea.....	58
2- OBJETIVOS.....	62
3- SUJEITOS E MÉTODOS.....	64
3.1- Tipo do estudo, local e população.....	64
3.2- Procedimentos.....	65
3.2.1- Determinação da densidade mineral óssea.....	65
3.2.2- Determinação da vitamina D.....	66
3.2.3- Avaliação radiológica.....	67
3.3- Instrumento e variáveis.....	69
3.4- Análise estatística.....	71
4 – RESULTADOS.....	73
4.1- Características gerais da amostra.....	73

4.2- Prevalência de osteoporose.....	75
4.3- Exercícios físicos e tipos de atividades físicas praticadas regularmente.....	82
4.4- Renda familiar.....	85
4.5- Ingestão de cálcio.....	88
4.6-Distribuição dos pacientes de acordo com o uso de antidepressivos, diuréticos tiazídicos, inibidores da enzima conversora da angiotensina, estatinas, L-Tiroxina, bisfosfonatos, e estrogênios.....	91
4.7- Características das pacientes que determinaram as concentrações séricas de vitamina D.....	95
4.8- Prevalência de deficiência de vitamina D, de acordo com os níveis séricos de 25 hidroxivitamina-D, por grupo etário.....	102
4.9- Densidade mineral óssea e prevalência de fraturas vertebrais, de acordo com os níveis séricos de 25-hidroxivitamina-D.....	104
4.10- Características das pacientes avaliadas por radiografias de coluna vertebral.....	107
4.11- Prevalência de fraturas vertebrais.....	111
5- DISCUSSÃO.....	120
6- CONCLUSÕES.....	133
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	136
8-ANEXOS.....	163
8.1-Questionário.....	163

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE FIGURAS:

Figura 1.1- Uma perspectiva global da deficiência de vitamina D em pacientes com hiperparatireoidismo primário, de acordo com a apresentação clínica.

Figura 1.2- genes envolvidos na remodelação óssea (sistema RANKL/OPG).

Figura 1.3- Biosíntese do colesterol como substrato para a ação das estatinas e dos bisfosfonatos.

Figura 1.4- Fórmula para o cálculo do escore t.

Figura 1.5- Classificação das deformidades vertebrais.

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1.1- Risco de fraturas vertebrais (OR) em mulheres pós-menopausa, de acordo com a DMO na coluna lombar (ajustado para idade e fratura vertebral prévia).

Gráfico 1.2 - Incidência de fraturas vertebrais (por 100.000/ano) em mulheres pós-menopausa, de acordo com diferentes critérios diagnósticos.

Gráfico 1.3- Percentual de pacientes que apresentaram fraturas não vertebrais de acordo com a presença de deformidade vertebral no início.

Gráfico 1.4- Prevalência de deficiência de vitamina D (25OH-D < 20 ng/ml) em vários países com diferentes latitudes.

Gráfico 1.5- Média de 25OH-D no soro em diferentes regiões (latitude).

Gráfico 4.1- Prevalência de osteoporose em coluna lombar e colo do fêmur, de acordo com a história pessoal de fraturas quando jovem.

Gráfico 4.2- Percentual de pacientes com fraturas traumáticas ocorridas na juventude, de acordo com o local acometido.

Gráfico 4.3- Prevalência de osteoporose na coluna lombar e no colo do fêmur de acordo com o grupo etário, em toda a amostra.

Gráfico 4.4- Prevalência de osteoporose, na coluna lombar e no colo do fêmur de acordo com a prática de exercícios físicos

Gráfico 4.5- Prevalência de osteoporose em coluna lombar e colo do fêmur, de acordo com a renda familiar.

Gráfico 4.6- Prevalência de osteoporose em coluna lombar e colo do fêmur, de acordo com o uso de estatinas.

Gráfico 4.7- Uso regular de bisfosfonatos ou reposição estrogênica em 184 pacientes com osteoporose e 264 pacientes com osteopenia na coluna lombar.

Gráfico 4.8- Prevalência de deficiência de vitamina D de acordo com diferentes pontos de corte.

Gráfico 4.9- Densidade mineral óssea de acordo com os níveis de 25OH-D.

Gráfico 4.10- Níveis séricos de PTH, de acordo com os níveis séricos de 25OH-D.

Gráfico 4.11- Percentual de pacientes com baixa ingestão de cálcio, de acordo com os níveis séricos de 25OH-D.

Gráfico 4.12- Prevalência de deficiência de vitamina D, por grupo etário.

Gráfico 4.13- Prevalência de fraturas vertebrais, de acordo com os níveis de 25OH-D, em 84 mulheres pós-menopausa.

Gráfico 4.14- Prevalência de deficiência de vitamina D, de acordo com a renda familiar.

Gráfico 4.15- Densidade mineral óssea nas pacientes com e sem fraturas vertebrais prevalentes.

Gráfico 4.16- Idade e tempo de menopausa nas pacientes com e sem fraturas vertebrais prevalentes.

Gráfico 4.17- Prevalência de fraturas vertebrais de acordo com a renda familiar, em 86 mulheres pós-menopausa.

Gráfico 4.18- Prevalência de fraturas vertebrais por grupo etário.

Gráfico 4.19- Prevalência de fraturas de acordo com o corpo vertebral acometido.

Gráfico 4.20- Distribuição das 143 fraturas encontradas em 64 pacientes, de acordo com a intensidade.

Gráfico 4.21- Prevalência de fraturas vertebrais em pacientes com e sem osteoporose na coluna lombar (CL) e no colo do fêmur (CF). Dados de 174 pacientes, avaliadas com radiografias da coluna dorso-lombar.

LISTA DE QUADROS

LISTA DE QUADROS:

Quadro 1.1- Indicações para avaliação da densidade mineral óssea.

Quadro 1.2- Indicações para avaliação da densidade mineral óssea em sítios centrais, após triagem normal em sítios periféricos.

Quadro 1.3- Alimentos ricos em cálcio.

Quadro 1.4- Recomendações para ingestão diária de cálcio em mulheres.

Quadro 1.5- Recomendações para ingestão de vitamina D, de acordo com a idade.

Quadro 1.6- Principais genes candidatos a determinantes da densidade mineral óssea.

Quadro 4.1- Características da população estudada (627 mulheres pós- menopausa).

Quadro 4.2- Prevalência de osteoporose por grupo etário.

Quadro 4.3-Prevalência de osteoporose e osteopenia de acordo com a história de fraturas

Quadro 4.4- Prevalência de osteoporose de acordo com a prática de exercícios físicos.

Quadro 4.5- Prevalência de osteoporose de acordo com a renda familiar.

Quadro 4.6- Prevalência de osteoporose de acordo com a ingestão de cálcio.

Quadro 4.7- Ingestão de cálcio de acordo com a renda familiar.

Quadro 4.8- Prevalência de osteoporose de acordo com o uso regular de medicamentos.

Quadro 4.9- Características das pacientes que determinaram a 25OH-D no soro.

Quadro 4.10- Prevalência de deficiência / insuficiência de vitamina D de acordo com diferentes pontos de corte.

Quadro 4.11- Características das pacientes de acordo com os níveis séricos de 25OH-D.

Quadro 4.12- Características gerais de 174 pacientes que foram avaliadas por radiografias de coluna dorso-lombar, de acordo com a presença ou ausência de fraturas.

Quadro 4.13- Prevalência de fraturas por subgrupos. De 174 pacientes avaliadas com radiografias da coluna dorso-lombar.

RESUMO

RESUMO

O objetivo deste estudo foi verificar a prevalência de osteoporose, como também de deficiência de vitamina D, de baixa ingestão de cálcio, e de fraturas vertebrais, em mulheres na pós-menopausa. Estudamos 627 mulheres com idade acima de 50 anos, com média de idade foi de 63.9 ± 8.3 anos, tempo de menopausa de 16.2 ± 8.6 anos, e índice de massa corpórea de 26.6 ± 4.3 Kg/m². A prevalência de osteoporose foi de 28.8% na coluna lombar e de 18.8% no colo do fêmur. A prevalência foi maior nas pacientes que apresentaram história de fraturas quando jovens. Na faixa entre 60 a 69 anos 33.2% tinham osteoporose na coluna lombar e 17.4% no colo do fêmur. Entre 70 e 79 anos, 38.2% na coluna lombar e em 34% no colo do fêmur. Das pacientes com mais de 80 anos 54.5% tinham osteoporose na coluna lombar e 72.7% no colo do fêmur. Em 32% a ingestão de cálcio foi considerada baixa. A média de 25OH-D sérica foi de 31.2 ± 7.4 ng/ml, sendo que 24% tinham níveis abaixo de 20 ng/ml, 19.7% entre 20 e 25 ng/ml, e 56% acima de 25 ng/ml. Trinta e sete por cento tinham fraturas, sendo que 9% tinham fraturas grau I, e 10.9% tinham fraturas severas.

Em mulheres na pós-menopausa, verificamos uma alta taxa de prevalência de osteoporose, de fraturas vertebrais assintomáticas, de deficiência de vitamina D, e de baixa ingestão de cálcio.

ABSTRACT

ABSTRACT

The aim of this study was to determine the prevalence of osteoporosis, vitamin D deficiency, low calcium intake, and vertebral fractures in postmenopausal women. We studied 627 women, aged 50 years and over (mean age 63.9 ± 8.3 years, 16.2 ± 8.6 years since menopause, and mean body mass index was 26.6 ± 4.3 Kg/m²). The prevalence of osteoporosis was 28.8% at the lumbar spine and 18.8% at femoral neck. The prevalence was higher in patients who had a fracture at young age. In the group of 60-69 years of age 32.2% had osteoporosis at lumbar spine and 17.4% at femoral neck. In the group of 70-79 years of age, 38.2% had osteoporosis at lumbar spine and 34% at femoral neck. At the age of 80 years and over, 54.5% had osteoporosis at lumbar spine and 72.7% at femoral neck. In 32% of patients calcium intake was classified as low. Mean serum 25OH-D levels were 31.2 ± 7.4 ng/ml, and 24% of patients had levels below 20ng/ml, 19.7% between 20 and 25ng/ml and 56% above 25ng/ml. Thirty seven percent had vertebral fractures. Nine percent had grade I fractures, and 10.9% had grade III.

In postmenopausal women, we found a high prevalence of osteoporosis, as well as asymptomatic vertebral fractures, vitamin D deficiency, and low calcium intake.

INTRODUÇÃO

1- INTRODUÇÃO:

1.1- Epidemiologia da osteoporose e fraturas

A osteoporose é uma doença caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração na microarquitetura do tecido ósseo, levando à fragilidade mecânica e conseqüente predisposição a fraturas com trauma mínimo (Kanis, 1994). As fraturas osteoporóticas mais importantes são as de vértebras, colo do fêmur e rádio distal. Tais fraturas se associam à elevada morbidade e, no caso das fraturas de colo do fêmur, não apenas a uma maior mortalidade, mas também a um aumento substancial nos custos da assistência à saúde. As microfraturas de vértebras são geralmente assintomáticas, porém os pacientes que as apresentam têm maior chance de evoluir para fraturas completas com dor significativa e diminuição da mobilidade (Thompson et al., 1998, Black et al., 1999).

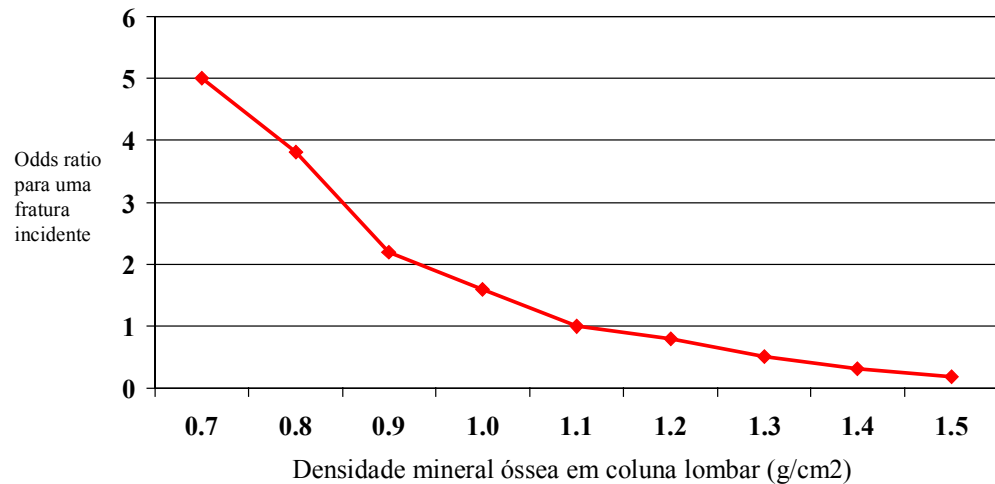
Antes do desenvolvimento de fraturas a osteoporose pode ser precisamente diagnosticada por métodos não invasivos para determinação da densidade mineral óssea, possibilitando intervenção para prevenção da perda óssea naqueles indivíduos com diminuição da densidade óssea, fundamental para a prevenção de fraturas e diminuição dos custos associados. Contudo recursos para custeio da aplicação clínica destes métodos dependem do reconhecimento por parte da sociedade da magnitude do problema, e para isto são necessários dados concretos sobre a freqüência, custos, e conseqüências sociais da osteoporose e suas fraturas. No Brasil, ao contrário de outros países economicamente semelhantes, apesar da alta morbidade e mortalidade por doenças crônico-degenerativas, e aumento da expectativa de vida com conseqüente aumento crescente na

população de idosos, não dispomos de dados sobre a ocorrência de fraturas osteoporóticas.

Para procurar atender as necessidades sociais a Organização Mundial da Saúde desenvolveu parâmetros para definição de osteoporose e osteopenia, principalmente para possibilitar uniformidade na documentação de sua prevalência ao redor do mundo, e assim orientar melhor os órgãos administradores da saúde (Kanis et al., 1994). Baseado nesses parâmetros, a osteoporose é definida como uma massa óssea situada 2.5 ou mais desvios-padrão abaixo da média para o adulto jovem (pico de massa óssea), e baixa massa óssea ou osteopenia é definida como densidade mineral óssea entre -1 e -2.5 desvios-padrão abaixo da média para o adulto jovem. Densidade mineral óssea acima de -1 desvio-padrão em relação à média para o adulto jovem é considerada normal. A medida da densidade óssea, quando expressa como unidade de desvio-padrão a partir da média para o adulto jovem, é chamado de escore "T", o qual pode ser calculado com a fórmula mostrada na figura 1.4.

A densidade mineral óssea é o principal fator de previsão individual para risco de fraturas (Gráfico 1.1). Para cada desvio-padrão abaixo da média para o adulto jovem, o risco de fratura dobra, sendo que seu valor preditivo é ainda maior que a mesma variação em DP, para mais, em relação ao colesterol e pressão arterial na previsão de doença coronária e acidente vascular cerebral (Hui et al., 1988). A massa óssea representa 70% dos fatores que compõem o risco de fraturas, sendo que o restante está representado pela idade, história de fratura prévia, e baixo peso corporal (Bilezikian et al., 2000).

Gráfico 1.1- Risco de fraturas vertebrais (OR) em mulheres pós menopausa, de acordo com a DMO na coluna lombar (ajustado para idade e fratura vertebral prévia)



(Van Der Klift, 2002)

A técnica mais amplamente usada para determinação da massa óssea é a medida da absorção de dupla energia de raios X (DXA), e constitui o padrão com o qual as outras tecnologias são comparadas (Miller et al., 1999). A DXA pode medir a densidade mineral óssea na coluna lombar e fêmur proximal (sítios considerados centrais), bem como no antebraço distal calcâneo e falanges (sítios considerados periféricos). O método é sensível, preciso, não invasivo, rápido e seguro, sendo que a sua avaliação, utilizando sítios centrais constitui a melhor maneira de diagnóstico da osteoporose, sendo também muito útil para a monitorização da resposta terapêutica (Hochberg et al., 1998). Existem vários

critérios para se indicar a medida da densidade mineral óssea, os quais são mostrados na quadro 1.1.

Quadro 1.1- Indicações para avaliação da densidade mineral óssea.

- Deficiência estrogênica
- Osteopenia radiográfica ou deformidades vertebrais
- Terapia prolongada com glicocorticóides (>7.5 mg de prednisona/dia, por mais de 3 meses)
- Hiperparatiroidismo primário
- Monitorização do tratamento para osteoporose

(Bilezikian, 2000)

Ainda é controverso, de acordo com os critérios da OMS, quais os sítios mais importantes a considerar na determinação da densidade óssea, pois parece haver variação entre populações na prevalência de osteoporose dependendo do sítio esquelético avaliado (Nelson et al., 1998). Vale salientar que em todo o mundo os dados de prevalência, com base nesses mais recentes critérios são limitados (Melton, 1997, Zimmerman et al., 1999, Ho et al., 1999). Também parece haver idades diferentes para se atingir o pico de massa óssea nos vários sítios esqueléticos, enfatizando

a necessidade de que cada país ou região tenha seus próprios dados de prevalência . Os sítios periféricos têm limitações em relação a monitorização da resposta terapêutica, pois o osso esponjoso (trabecular), predominante nos sítios centrais, responde melhor e mais rápido à terapia. Também a perda óssea no período pós-menopausa inicial é essencialmente trabecular, e se um sítio esquelético periférico for determinado nesta fase poderá ser absolutamente normal, portanto discordante com relação aos sítios centrais. Por outro lado, em mulheres idosas é mais provável que a massa óssea esteja reduzida em todos os sítios já que a perda cortical (mais tardia) já se processou. Miller e colaboradores (Miller et al., 1999), identificaram indivíduos com maior probabilidade de apresentarem osteopenia ou osteoporose em sítios centrais mesmo com sítios periféricos normais (quadro 1.2).

Quadro 1.2- Indicações para avaliação da densidade mineral óssea em sítios centrais, após triagem normal em sítios periféricos

- Mulheres pós menopausa sem reposição hormonal
- História materna de fratura de colo do fêmur
- História pessoal de fratura
- Fumo, alta estatura (>172 cm), baixo peso (< 58 kg)
- Uso de glicocorticóides, anticonvulsivantes, e agonistas do GnRH
- Doenças associadas à perda óssea como: hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, síndrome de mal absorção, pós transplante, prolactinomas, imobilização.
- Elevação dos marcadores bioquímicos da remodelação óssea.

(Bilezikian, 2000)

Nos Estados Unidos, estimativas recentes indicam que aproximadamente 18% dos custos anuais com osteoporose, ou seja 2.5 bilhões de dólares, são gastos com as fraturas vertebrais mulheres da raça branca, porém de forma preocupante, outros 7 % são gastos com mulheres de outras raças e homens (Ray,1995). Neste sentido o recente estudo NHANES III (third National Health and Nutritional Examination Survey) mostrou uma prevalência de osteoporose no colo do fêmur de 20%, em indivíduos acima de 50 anos , nos Estados Unidos, para mulheres da raça branca e hispânicas, e de 7% para mulheres da raça negra e homens.Estes dados mostram uma alta ocorrência de osteoporose, de acordo com os critérios da OMS, e que este problema se aplica também para os homens (Looker et al.,1997).

Dados recentes coletados em nosso grupo (Torres et al., 1998; Bandeira et al., 2000) em mulheres encaminhadas para determinação da densidade óssea, mostrou uma alta prevalência

de osteoporose nas pacientes acima de 50 anos. Na avaliação de mais de 1400 pacientes a prevalência foi de 40% de acordo com os critérios da OMS. Quando comparamos os resultados obtidos em 600 pacientes avaliados na Wayne State University em Detroit, Michigan, EUA (Nelson et al., 1998), observamos, neste estudo, uma prevalência de 52%. Isto demonstra que o problema da osteoporose assume o mesmo significado em nosso meio, com uma alta prevalência, e portanto a necessidade de mais dados sobre fatores de risco associados em nossa população.

Nossos dados também enfatizam a importância da escolha melhor dos sítios de determinação da densidade óssea, visto que o trocânter mostrou ser o local de maior discordância diagnóstica. Cerca de 21% dos pacientes com osteoporose na coluna lombar apresentaram valores normais para o trocânter, sendo portanto a coluna lombar e o colo do fêmur (ou o fêmur total) os sítios mais precisos.

Em virtude do alto custo de estudos populacionais envolvendo densitometria óssea, a prevalência de osteoporose também tem sido avaliada, nas mulheres que são encaminhadas para determinação da densidade mineral óssea, durante exames preventivos da menopausa.

Em um estudo realizado em 6160 mulheres italianas na pós-menopausa, (Varena et al., 1999) foi verificada uma prevalência variável de acordo com o grau de instrução (escolaridade), sendo que as menos instruídas apresentaram uma prevalência de 27.8%, e as mais instruídas exibiram uma prevalência de 18.3%.

Também a prevalência de osteoporose tem sido observada em pacientes encaminhadas aos serviços de atenção primária a saúde. O estudo NORA (National Osteoporosis Risk Assessment) vem sendo realizado nos Estados Unidos, a partir de 1997, com cerca de 200.000 mulheres ambulatoriais pós-menopausa

avaliadas por DXA em sítios periféricos (antebraço e calcâneo). Foram incluídas mulheres com idade igual ou maior que 50 anos que não tinham realizado densitometria óssea nos últimos 12 meses, e que foram atendidas por médicos generalistas. Nos primeiros 8 meses de seguimento de 92.539 mulheres avaliadas com questionário de fraturas clínicas, 52.050 responderam, e destas 1067 (2%) relataram fraturas. A densidade mineral óssea periférica basal fortemente pôde prever a ocorrência de fraturas (Siris et al., 1998).

O risco de fraturas aumenta progressivamente com a diminuição da densidade mineral óssea, sendo que para cada desvio-padrão de diminuição na DMO em relação ao adulto jovem (pico de massa óssea) o risco de fraturas aumenta em 1.5 a 3 vezes. Por ocasião da menopausa natural aos 50 anos uma DMO mostrando escore t menor que -1 no colo do fêmur, indica um risco de 30% para a ocorrência de fratura do colo do fêmur (Cooper et al., 1992).

Estimativas, em estudos populacionais, dos Estados Unidos mostram que cerca de 40% das mulheres de raça branca e 13% dos homens com 50 anos ou mais desenvolverão pelo menos uma fratura, clinicamente aparente, relacionada à osteoporose (Melton, 1992; Cooper, 1997), e levando-se em consideração outros sítios esqueléticos além da coluna, colo do fêmur e rádio distal, o risco eleva-se para 70%.

A incidência de fraturas na comunidade é bi-modal, com dois picos um na juventude e outro na senectude. Nos jovens as fraturas de ossos longos predominam e estão associadas a trauma de intensidade considerável. A partir dos 35 anos de idade as fraturas em geral passam a ocorrer progressivamente mais freqüente em mulheres, sendo que o colo do fêmur e o rádio distal são os sítios esqueléticos mais propensos, considerando fraturas

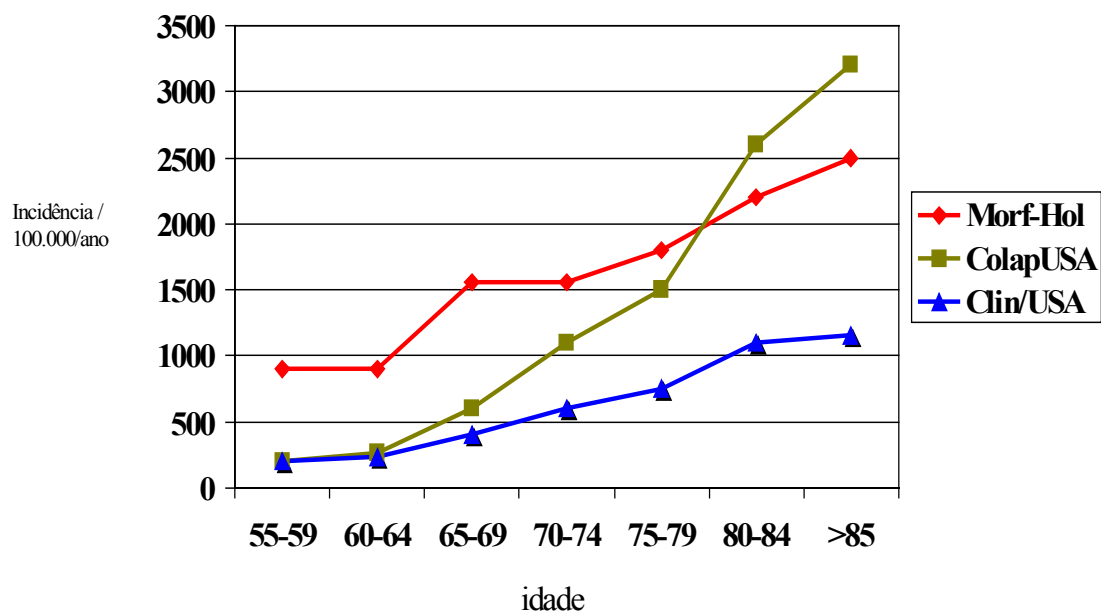
cl clinicamente aparentes (Cooper e Melton , 1992). Portanto, a incidência de fraturas aumenta com a idade, é mais alta em mulheres do que em homens, e se associam a pequenos traumas em sítios esqueléticos com predominância de osso trabecular.

A incidência de faturas de colo do fêmur aumenta de forma marcante com o envelhecimento, e apresenta uma relação sexo feminino/masculino de 2:1 (Cooper e Melton, 1992; Stewart et al., 2000). Durante a vida a DMO no colo do fêmur diminui cerca de 58% nas mulheres e 38% nos homens, e na região intertrocantérica em 53% nas mulheres e 35% nos homens, sendo que a maioria dessas fraturas ocorre em consequência de quedas consideradas leves, ou seja, com o indivíduo caindo simplesmente da posição de pé (ortostática). As fraturas de colo do fêmur também exibem variação geográfica e sazonal na sua incidência, e tendem a ocorrer com mais freqüência durante o inverno nas regiões de clima temperado (Cooper C, 1997), em virtude de maior deficiência de vitamina D como também diminuição da coordenação muscular por hipotermia. Portanto a combinação de perda progressiva de massa óssea associado a uma maior propensão à quedas torna o paciente idoso extremamente vulnerável à fraturas de colo do fêmur. A variação geográfica na incidência de fraturas de colo do fêmur torna-se evidente mesmo entre os países do continente europeu, em que a diferença chega a sete vezes. Isto sugere a interferência de fatores ambientais como fumo, grau de atividade física, consumo de álcool, índice de massa corpórea, os quais não conseguem explicar totalmente tais diferenças (Johnell et al., 1992).

As fraturas vertebrais constituem as mais comuns complicações da osteoporose, porém são as menos estudadas até hoje, e os dados sobre sua ocorrência são escassos e limitados. A elucidação da epidemiologia das fraturas vertebrais tem sido mais

complicada, e uma das mais importantes razões para isto se deve ao caráter assintomático da maioria destas fraturas, como também até a pouco tempo os estudos epidemiológicos eram realizados para a verificação da ocorrência de fraturas clínicas apenas (Goligher et al., 2000), sendo portanto escassos e conflitantes os dados na literatura (Gráfico 1.2).

Gráfico 1.2 - Incidência de fraturas vertebrais (por 100.000/ano) em mulheres pós menopausa, de acordo com diferentes criterios diagnósticos.



(Melton, 1992)

(VanderKliff, 2002)

Diante do exposto anteriormente, há necessidade de estudos epidemiológicos de incidência ou prevalência utilizando-se métodos que avaliem as fraturas (deformidades) morfométricas, e só muito recentemente é que foram publicados os primeiros grandes estudos europeus de incidência de fraturas vertebrais (Van Der Kliff et al., 2002; EPOS, 2002). Estes estudos precisam ser conduzidos em outras regiões, com uma definição clara do método empregado, já que tais fraturas ou deformidades, apesar de na maioria das vezes não apresentarem sintomas, oferecem

um risco substancial não só para novas fraturas com consequências clínicas, como também para a saúde geral dos idosos.

Vários métodos têm sido desenvolvidos para acessar as deformidades vertebrais por radiografias da coluna dorso-lombar, com excelente comparabilidade entre eles (Black, 1999). No Estudo Europeu de Osteoporose Vertebral (EVOS) (O'Neill et al., 1996), 15.570 mulheres e homens entre 50 e 79 anos de idade foram recrutados através de registros populacionais, em 36 países. A prevalência de fraturas morfométricas foi de 12%. A prevalência aumentou em ambos os sexos com a idade, com maior relevância para as mulheres, e também foi verificada variação geográfica, com a maior prevalência nos países escandinavos. Aqui também parte desta variação geográfica pode ser explicada pelo grau de atividade física e índice de massa corpórea. Os estudos iniciais realizados nos Estados Unidos e Inglaterra foram desenhados para a verificação de incidência de fraturas clínicas (Melton et al., 1992), cujo resultado difere substancialmente dos estudos desenhados para verificação da incidência de fraturas morfométricas. As fraturas clínicas exibem um aumento progressivo na sua incidência, com a idade, chegando a ser 30 vezes maior em mulheres acima de 85 anos em comparação com mulheres entre 50 e 55 anos. A coorte de Rotterdam, iniciado em 1996 (Van Der Klift et al., 2002) como um estudo prospectivo populacional em homens e mulheres com idade igual ou maior que 55 anos, tem como objetivo investigar a incidência de fraturas vertebrais com o passar do tempo, assim como avaliar fatores relacionados a sua incidência. Todos os 10.275 habitantes de Oosmoord, um distrito de Rotterdam, Holanda, foram convidados a participar. Destes, 7983 (4878 mulheres) participaram. A coorte focaliza doenças neurológicas,

cardiovasculares, oftalmológicas e do aparelho locomotor. Radiografias basais e no seguimento foram disponíveis em 1527 homens e 2022 mulheres. A incidência geral foi de 14.7 fraturas/1000 pessoas-ano em mulheres, e de 5.9 fraturas/1000 pessoas-ano nos homens. A incidência de fraturas morfométricas, em 6 anos e meio, foi cerca de 5 vezes maior em mulheres entre 55 e 60 anos de idade do que a incidência de fraturas clínicas na mesma faixa etária verificada no estudo norte-americano (De Laet, 2000). A incidência de fraturas morfométricas também aumentou com a idade, porém a curva de progressão é menos acentuada do que aquela da incidência de fraturas clínicas (gráfico 1.2). Nas mulheres, sem deformidades vertebrais no início do estudo, entre 55 e 65 anos a incidência foi de 7.9 fraturas/1000 pessoas-ano, enquanto que entre 65 e 75 anos, de 11.4 fraturas/1000 pessoas-ano, e nas pacientes acima de 75 anos foi de 11.2 fraturas/1000 pessoas-ano. Nas pacientes, com idade acima de 65 anos, que já apresentavam alguma deformidade vertebral (fraturas prevalentes) no início do estudo a incidência de novas fraturas foi 7 vezes maior.

Na coorte de San Francisco (EUA) intitulada Estudo de Fraturas Osteoporóticas, mulheres pós menopausadas com idade igual ou superior a 65 anos apresentaram uma prevalência de 20% de deformidades vertebrais, considerando mais de 3DP de redução da altura vertebral (Black et al., 1999). Apenas 1/3 das fraturas vertebrais apresentam manifestações clínicas, e há uma forte associação entre número e grau de deformidades vertebrais e a ocorrência de dor lombar e perda da estatura (Ismail et al., 1999).

As fraturas vertebrais usualmente eram avaliadas, através da interpretação subjetiva de radiografias da coluna dorso-lombar, em um determinado ponto (prevalência), ou de radiografias seriadas

realizadas com o tempo (incidência). Mais recentemente novas técnicas foram desenvolvidas no sentido de medir as alturas dos corpos vertebrais (morfometria vertebral), e assim definir deformidades vertebrais objetivamente. Vários métodos têm sido propostos para definição de deformidades vertebrais através da análise radiográfica (Genant et al., 1988; Minne et al., 1988; Eastell et al., 1991; Genant et al., 1993; McCloskey et al., 1993;). Um dos mais utilizados avalia diferenças percentuais nas alturas anterior, média e posterior de cada corpo vertebral. Uma vértebra em que alguma altura diminuiu além de um percentual especificado previamente (usualmente 20% de diminuição) , é definida como deformidade. Outros adicionam à medida da altura em percentual, uma diminuição de pelo menos 3 mm, ou utilizam um referencial da população normal expressando o resultado em desvios-padrão (usualmente uma redução de $-3DP$ ou maior indica deformidade). Minnie e colaboradores também desenvolveram um método baseado na medida das alturas dos corpos vertebrais em que uma diminuição inferior ao 3^o. percentil para população referencial indica deformidade, sendo que cada vértebra recebe um escore (de acordo com o grau de deformidade). Com a soma dos escores de cada vértebra obtém-se o índice de deformidade vertebral, e com a soma dos escores das treze vértebras, o índice de deformidade espinhal.

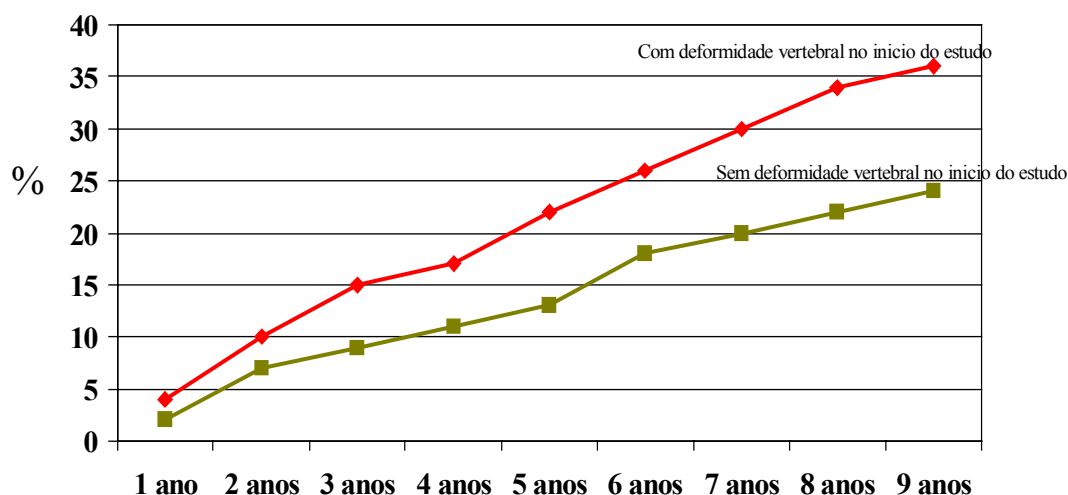
N o Estudo de Fraturas Osteoporóticas, mencionado anteriormente, 7238 mulheres foram avaliadas no sentido de comparação dos vários métodos de diagnóstico de deformidades vertebrais, com relação aos fatores clínicos de progressão da osteoporose como diminuição da estatura, dor lombar, grupo etário, e densidade mineral óssea no início do estudo. Todos os métodos citados anteriormente tiveram uma relação similar com os fatores de progressão. O método de percentual fixo, por ser mais

simples e não necessitar dados referenciais, torna-se mais prático, utilizando-se 20-25% de redução na altura vertebral como deformidade grau I. Este também minimiza o tamanho da amostra requerida para estudos clínicos, quando comparado com os outros métodos (Black et al., 1999).

Apesar de apenas um terço das fraturas vertebrais causarem sintomas, todas as fraturas, seja sintomática ou assintomática (radiologicamente identificada), associam-se a uma maior morbidade e mortalidade, incluindo maior risco de fraturas não vertebrais (gráfico 1.3), doenças pulmonares e câncer (Ismail et al., 1998; Kado et al., 1999), assim como dor lombar, incapacidade funcional e inatividade física. Outras condições não relacionadas ao prognóstico do comprometimento espinhal, como depressão, comprometimento da percepção da saúde geral, diminuição da capacidade mental, e alterações no entrosamento social também são mais comuns na presença de deformidades vertebrais.

Gráfico 1.3- Percentual de pacientes que apresentaram fraturas não vertebrais de acordo com a presença de deformidade vertebral no início

(Estudo de Fraturas Osteoporóticas)



(Black, 1999)

Em outro estudo, mulheres com osteoporose e fratura vertebral recente tiveram comprometimento significativo na qualidade de vida quando medida pelo “Nottingham Health Profile” quando comparadas as pacientes com osteoporose e sem fraturas. A presença de cifose dorsal se correlacionou significativamente com a diminuição da mobilidade física (Cortet et al., 1999). Todos estes fatores refletem claramente o impacto negativo que as fraturas vertebrais exercem sobre a saúde do idoso (Oleksik et al., 2000) . Também as fraturas vertebrais associam-se a um maior risco de novas fraturas vertebrais com perda da altura e cifose dorsal, assim como aumenta o risco de fraturas não vertebrais,

mesmo após correção (ajuste) para a densidade mineral óssea, que, por si só é um forte fator de risco para fraturas (Black et al., 1999). Por isto, mulheres no período pós-menopausa com mais de 70 anos que apresentam fraturas vertebrais prevalentes quando do início de importantes estudos clínicos para tratamento de osteoporose, têm 5 vezes mais risco de desenvolver uma nova fratura vertebral já no primeiro ano quando, comparadas com aquelas mulheres da mesma idade sem deformidades vertebrais (Lindsay et al., 2001). Os achados de que cerca de 20% das mulheres apresentarão uma nova fratura no primeiro ano seguindo-se um fratura vertebral reforça a idéia da identificação e tratamento adequado daquelas pacientes portadoras de fraturas (deformidades) vertebrais, visto que a osteoporose passa a ser uma doença rapidamente progressiva quando acontece uma fratura

Recentemente o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos realizou uma nova Conferência de Consenso (NIH, 2001) sobre prevenção, diagnóstico e tratamento da osteoporose, enfatizando que as fraturas osteoporóticas, especialmente as de vértebras, se associam à dor crônica e limitação funcional, e que cerca de 30% dos pacientes com fratura de colo do fêmur ficam incapacitados. Também grandes estudos prospectivos têm evidenciado fatores de risco para uma baixa massa óssea, como: sexo feminino, envelhecimento, deficiência estrogênica, dieta pobre em cálcio, baixo peso corporal, fumo, história familiar de osteoporose, e passado de fraturas. Por outro lado, a prática regular de exercícios físicos se associa a um aumento significativo na massa óssea. Aliado a esses, existem os fatores de risco específicos para fraturas, como: história de quedas, diminuição da velocidade da marcha, fraqueza da musculatura do quadríceps, dificuldade das funções cognitivas e visuais.

Embora não existam dados em nosso país, nos Estados Unidos e na Europa, o risco de fraturas relacionadas com o envelhecimento é substancial. Considerando-se a expectativa de vida atual o risco de ocorrer uma fratura de colo de fêmur para mulheres é de 15% e para homens de 5%. Embora uma parcela considerável das informações sobre fraturas vertebrais não seja precisa, pois na maioria são assintomáticas, estas têm sido estimadas ocorrerem entre 20 e 30% nas mulheres aos 70 anos. Considerando-se também a alta prevalência de osteoporose em nosso meio, é importante obtermos mais informações sobre a ocorrência de fraturas osteoporóticas em nossa população.

O impacto das fraturas osteoporóticas reflete na mortalidade pois uma fratura de colo do fêmur reduz a expectativa de vida em 12 %, e pode se associar a uma taxa de mortalidade, nos primeiros seis meses, de 20 % (Riggs et al., 1986). Os pacientes que são internados em hospital por conta de fraturas vertebrais, têm um risco significativo de desenvolver novas fraturas, principalmente nos primeiros quatro anos (Johnnell et al., 1998).

O risco de fraturas é maior em mulheres com baixa massa óssea do que em homens, e este risco aumenta à medida que o indivíduo envelhece, em ambos os sexos, paralelamente à queda na densidade mineral óssea (Melhus et al., 1999). Por outro lado pacientes com um tipo de fratura relacionada com o envelhecimento, geralmente já tem ou apresenta um grande risco de tê-la em outro local.

Pacientes com fraturas de colo de fêmur têm uma chance de 3 a 10 vezes maior de já ter tido uma fratura vertebral e 2 vezes mais de ter tido uma fratura de Colles (Cummings et al., 1995). As fraturas vertebrais ocorrem mais cedo juntamente com as fraturas de Colles, pois refletem perda óssea predominantemente trabecular que caracteristicamente se apresenta logo após a

menopausa e no hipogonadismo masculino, seguindo-se posterior perda cortical. Os corpos vertebrais têm osso trabecular, o terço distal do rádio tem 70% de osso trabecular, e o colo do fêmur tem 75% de osso cortical.

Embora existam evidências que pessoas idosas tenham maior risco de queda, o maior problema relacionado a fraturas e envelhecimento, é a diminuição da densidade óssea, sendo importante a identificação de fatores de risco relacionados a esta diminuição.

A ocorrência de quedas pode ser reduzida enfatizando-se programas educacionais dirigidos para os idosos, atividade física adequada para melhoria da força muscular, e diminuição do uso de sedativos. Porém o mais eficaz é a prevenção da perda óssea com ingestão adequada de cálcio e vitamina D, a reposição estrogênica da menopausa naquelas pacientes elegíveis, ou o uso de medicamentos como os bisfosfonatos e o raloxifeno. Essas dificuldades podem ser minimizadas pela identificação dos subgrupos, na população, de maior risco para fraturas osteoporóticas. Por isso o nosso objetivo é determinar não apenas a prevalência de osteoporose em mulheres pós-menopausa com idade acima de 50 anos, mas também a prevalência de fraturas vertebrais morfométricas.

1.2- Importância da ingestão de cálcio na integridade óssea

O cálcio exerce importantes funções no organismo, principalmente como o segundo mensageiro transmitindo os sinais entre a membrana plasmática e as estruturas intracelulares para que haja a ação de vários hormônios. O cálcio extracelular também é importante como mediador das etapas de coagulação do sangue, das moléculas de adesão, e da adequada formação óssea. Na última década foi possível a identificação do receptor específico para o íon cálcio, o qual acopla-se à proteína G de forma semelhante aos receptores dos hormônios protéicos, e está presente na célula paratiroideana, no túbulo renal e na célula C da tiróide. Possui uma porção trans membrana em forma de serpentina, e uma grande porção extracelular e, quando se liga ao cálcio, induz a um aumento do cálcio intracelular que, por sua vez, inibe a secreção de PTH. No túbulo renal regula a excreção urinária de cálcio, e na célula C serve como mediador da liberação de calcitonina na presença de hipercalcemia (Brown et al., 1993). Mais de 99% do cálcio corporal encontram-se nos ossos e dentes, e serve não apenas para dar a competência mecânica do esqueleto, como também como reservatório para manter as concentrações extracelulares. Portanto o cálcio difere de outros nutrientes por manter um estoque considerável, bem maior que as necessidades do organismo, porém este reservatório é extremamente importante para a função de sustentação. Por isto, a deficiência de cálcio pode passar despercebida por um longo período de tempo até que se descubra a perda óssea.

Os animais carnívoros tendem a ingerir uma grande quantidade de cálcio regularmente, por conta da ingestão de osso, assim como os animais herbívoros já que as folhas, de uma maneira geral têm razoável quantidade de cálcio. Por outro lado

animais que se alimentam, predominante de sementes, como algumas aves, ingerem pequenas quantidades de cálcio. De fato a associação de ooforectomia com dieta pobre em cálcio induz uma perda óssea rápida em cabras com conseqüente diminuição da competência mecânica do esqueleto, constituindo-se assim um modelo animal para osteoporose (Leung et al., 2001). Ao longo do tempo, o advento da agricultura e da indústria de alimentos, com conseqüente aumento na produção de grãos, resultou em uma diminuição na ingestão de cálcio e aumento na ingestão de fósforo, e com isto uma maior propensão a doenças crônico-degenerativas como osteoporose, hipertensão, câncer de cólon etc. (Eaton et al., 1991; Heaney et al., 1994).

A homeostase do cálcio é mantida por um complexo sistema hormonal, no sentido de conservar os níveis extracelulares em uma faixa estreita de normalidade, através da regulação da absorção, redistribuição e excreção. De 45-50% do cálcio circulante está ligado a proteínas, principalmente albumina, 5 – 10% está ligado em complexos com citrato, fosfato e bicarbonato, e 45% encontra-se na forma livre ou ionizada.

O balanço de cálcio geralmente é positivo durante a fase de crescimento linear, tornando-se neutro na vida adulta, e negativo com o passar da idade. Isto pode ocorrer por baixa ingestão, diminuição da absorção, ou perdas, que isoladamente ou em conjunto levam à perda óssea. Com o envelhecimento ambos ingestão e absorção diminuem, assim como há maior perda óssea em relação à formação, ou seja todos são fatores que contribuem para um balanço negativo de cálcio.(Heaney, 1993). O cálcio da dieta é absorvido primordialmente por transporte ativo, pela ação da vitamina D (1,25-dihidroxicolecalciferol), envolvendo a síntese da proteína ligante do cálcio. Em uma dieta normal a rica em cálcio, a perda fecal pode ser até de 90% do cálcio ingerido, e isto

corresponde ao cálcio não absorvido como também a excreção pelas células intestinais (endógeno). Em uma dieta pobre em cálcio, a maior parte do cálcio excretado nas fezes é de origem endógena. A perda cutânea, através do suor, pode ser importante em indivíduos que praticam exercícios extenuantes, e pode corresponder a mais de 30% das perdas urinárias, inclusive levando a perda de massa óssea por temporada em alguns atletas (Charles et al., 1991; Klesges et al., 1996).

A absorção intestinal de cálcio pode ser influenciada por vários fatores dietéticos (Heaney et al., 1988; Heaney, 1990; Heaney, 1991). Os fitatos e oxalatos se ligam ao cálcio formando complexos, e , desta forma diminuem sua absorção. Alimentos ricos em fitatos, como produtos da soja também reduzem a absorção intestinal do cálcio quando comparados a produtos da soja pobres em fitatos. Vegetais que contêm cálcio associado a grande quantidade de oxalato (exemplo: espinafre) não apresentam boa disponibilidade de absorção. Por outro lado, couve-folha, por ter cálcio e pouca quantidade de oxalato, oferece uma boa disponibilidade absorptiva (Quadro 1.3).

Quadro 1.3-Alimentos ricos em cálcio

- Yogurte (1 xícara).....280mg
- Leite (1 xícara).....280mg
- Queijo gruyere (30g).....280mg
- Queijo tofu firme (1/2 xícara)....250mg
- Queijo mussarela (30g).....220mg
- Queijo ricota (50g).....160mg
- Espinafre cozido (1/2 xícara)....130mg
- Couve folha(50g).....130mg

A ingestão aumentada de sódio aumenta a excreção urinária de cálcio por interferir com a sua reabsorção no ramo ascendente da alça de Henle, onde cerca de 90% do cálcio filtrado é reabsorvido. A ingestão aumentada de proteínas também pode induzir a uma maior excreção urinária de cálcio, por aumento da filtração glomerular, como também por diminuir a absorção no túbulo distal em consequência da maior carga de ácidos que acompanha uma dieta rica em proteínas (Teegarden et al., 1998; Barzel et al., 1998). A relação ideal cálcio/proteína da dieta é 20 mg de cálcio/1g de proteína. Também uma dieta rica em fósforo, pode

reduzir absorção intestinal de cálcio, e uma elevada relação cálcio/fósforo na dieta, se associa a uma massa óssea mais forte.

Uma dieta pobre em cálcio também se associa à ingestão diminuída de outros nutrientes, e por isto o cálcio deve sempre ser encarado como um fator nutricional ao invés de um medicamento apenas, sendo importante sempre que possível tentar atingir as quantidades dietéticas recomendadas com a maior quantidade de cálcio alimentar.

Há uma grande variação geográfica na ingestão de cálcio ao redor do mundo, e em muitos países se encontra abaixo do que é recomendado. Na África central, por exemplo, a ingestão de cálcio de mulheres durante a lactação, fica abaixo de 400 mg/dia, e se associa a níveis elevados de PTH intacto, assim como um aumento na absorção intestinal do cálcio, quando comparadas com mulheres inglesas (Prentice et al., 1995; Fairweather-Tait et al., 1995).

A ingestão de cálcio na dieta tem sido relatada ser geralmente abaixo do recomendado, em vários grupos etários (Kardinaal et al., 1999), embora não existam dados a respeito em nosso meio. Nos Estados Unidos, recomendações oficiais são de 1200 mg por dia de cálcio elementar para ambos os sexos na faixa etária de 11 a 24 anos, e de 800 mg por dia de 25 anos em diante. Após a menopausa, 1000 mg por dia na vigência de reposição estrogênica e 1500 mg por dia em mulheres que não estão fazendo reposição hormonal na menopausa (NIH Consensus Conference, Optimal Calcium Intake, 1995). O quadro 1.4 ilustra as determinações para ingestão de cálcio de acordo com Institute of Medicine, também nos Estados Unidos, as quais diferem muito pouco daquelas citadas anteriormente. A ingestão de cálcio deve ser ainda maior em fumantes e pacientes transplantados (Krall et al., 1999. Ramsey-Goldman et al., 1999).

Quadro 1.4-Recomendações para ingestão diária de cálcio em mulheres*

- 9-18 anos.....1300mg
- 18-51 anos.....1000mg
- > 51 anos.....1200mg
- Gravidez e lactação.....1000mg

* Institute of Medicine. Dietary reference intakes: calcium phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington: National Academy Press;1997.

O tecido ósseo é renovado de forma contínua através da ação dos osteoclastos que reabsorvem a matriz, e os osteoblastos que a repõem. O acoplamento destes dois processos leva, em geral, a um equilíbrio entre a formação e a reabsorção, e a remodelação óssea serve para consertar microagressões, como também permite que o esqueleto responda e adapte-se a constante sobrecarga mecânica. A remodelação óssea também permite a manutenção da homeostase do cálcio no espaço extracelular. O osso trabecular (esponjoso) é metabolicamente mais ativo do que o osso cortical (compacto), e isto faz com que, a qualquer momento existam cavidades de reabsorção em sua superfície.

Estas áreas de osso perdido, das quais foram liberadas variáveis quantidades de cálcio para o espaço extracelular, são chamadas de espaço de remodelação, e se a remodelação óssea aumenta significativamente, o espaço de remodelação também aumenta com conseqüente diminuição do conteúdo mineral ósseo. A remodelação óssea transitória (“bone remodeling transient”) corresponde a mudanças autolimitadas na massa óssea detectável pela densitometria (DXA), ou por métodos que avaliam o balanço de cálcio . Isto ocorre sempre que o esqueleto sofre uma mudança na atividade de remodelação óssea (“turn-over”) de um estado para outro. O rumo que a remodelação transitória (ganho ou perda óssea mensurável) toma depende fundamentalmente se o “turn-over” diminui ou aumenta. Uma adequada ingestão de cálcio, assim como as drogas que suprimem a remodelação, como os bisfosfonatos, resultam em uma remodelação transitória positiva. As modificações na massa óssea mensurável são denominadas de “transitórias” porque a taxa de ganho ou perda, induzida por um determinado tipo de tratamento, nos primeiros 6-12 meses usualmente não se sustenta, e de fato, após um período inicial de ganho de massa óssea, pode se seguir um período de ganho mais lento, nenhum ganho, ou perda lenta. Por isto para se avaliar os efeitos do tratamento para osteoporose na massa óssea é necessário um período de tempo longo o suficiente para se caracterizar o estado de equilíbrio que provêm da remodelação transitória (Heaney et al., 1997).

O desenvolvimento ósseo na infância e adolescência depende de vários fatores, incluindo hereditariedade, fatores nutricionais, e também ambientais tais como atividade física (Specker et al., 1999, Uusi-Rasi et al., 1999).

A puberdade exerce um profundo efeito no desenvolvimento ósseo, o qual será maior quanto mais adequada for a ingestão de cálcio (Kardinaal et al., 1999). O ganho de massa óssea durante o terceiro e quarto estágios puberais pode chegar a 50% , e no final da puberdade o pico de massa óssea é geralmente atingido (Rubin et al., 1999). É fundamental a presença dos hormônios sexuais no tempo adequado visto que indivíduos com puberdade atrasada podem diminuir significativamente e definitivamente seu pico de massa óssea (Filkestein J, 1997). Porém para atingir tal efeito com a maior plenitude é necessário uma ingestão de aproximadamente 1200-1300 mg de cálcio elementar por dia durante a adolescência, no sentido de possibilitar um balanço de cálcio positivo e acréscimo de aproximadamente 400 mg por dia no esqueleto em rápido desenvolvimento (Matkovic et al., 1992; Weaver et al., 1999).

A partir dos 40 anos, principalmente em mulheres, começa a ocorrer um lento e pequeno declínio na massa óssea, provavelmente pela lenta e progressiva diminuição da atividade ovariana. No período pós-menopausa inicial a perda óssea se acelera e a mulher pode chegar a perder até 18 % da massa óssea nos primeiros cinco anos (Kessenich, 1996), sendo que, neste período, uma ingestão adequada de cálcio pode minimizar tal perda, assim como a presença de baixo peso pode acelerá-la (Ravn et al., 1999).

Uma baixa ingestão de cálcio usualmente se acompanha de baixa ingestão de vitamina D, já que o leite constitui-se na principal fonte dos dois nutrientes. Nos indivíduos idosos a ingestão de cálcio e vitamina D passam a ter papel fundamental na integridade óssea e na saúde geral (Aptel et al., 1999), visto que o envelhecimento leva a uma diminuição na absorção intestinal de cálcio assim como na produção cutânea de vitamina D. Nesses

pacientes vários estudos têm demonstrado que a ingestão adequada de cálcio e vitamina D aumenta a massa óssea, corrige o hiperparatiroidismo secundário frequentemente observado nos idosos, e diminui o risco de fraturas (Chapuy et al.,1992; Storm et al.,1998).

No estudo de Chapuy, foram observados os efeitos da suplementação de cálcio e vitamina D3 na frequência de fraturas de colo do fêmur e não vertebrais em 3270 mulheres idosas saudáveis (média de idade de 84 anos), no período de 18 meses. Mil seiscentos e trinta e quatro mulheres receberam fosfato tricálcico (contendo 1.2 g de cálcio elementar) associado a 800 UI (20 microgramas) de colecalciferol ao dia, e 1636 mulheres receberam duplo placebo. Foram realizadas medidas séricas seriadas de 25OHD e paratormônio (PTH) em 142 pacientes, e a densidade mineral óssea inicial e após 18 meses, em 56 pacientes. No final do período de observação, o número de fraturas de colo do fêmur foi 43% menor, e o número de fraturas não vertebrais foi 32% menor no grupo que fez suplementação de cálcio e vitamina D3 quando comparado a placebo. Os níveis séricos de PTH também reduziram em 44% e os de 25OHD aumentaram em 162%, aos 18 meses, nesses pacientes, como também houve um aumento de 2.7% na densidade mineral óssea quando comparado a uma diminuição de 4.6% no grupo placebo.

Em outro estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo Dawson-Hughes e colaboradores avaliaram 176 homens e 213 mulheres com idade acima de 65 anos por um período de 3 anos, em que o tratamento era constituído de comprimidos contendo 500 mg de cálcio elementar na forma de citrato malato de cálcio associado a comprimidos contendo 700UI de colecalciferol, ou comprimidos separados de placebo. A densidade mineral óssea nos pacientes com cálcio e vitamina D aumentou

0,5% no colo do fêmur e 2,1% na coluna lombar, e no grupo placebo diminuiu 0,7% no colo do fêmur, e aumentou 1,2% na coluna lombar. As diferenças foram estatisticamente significativas. A incidência de fraturas osteoporóticas nos três anos de seguimento foi 60% menor no grupo que usou cálcio e vitamina D (Dawson-Hughes et al., 1997).

Portanto a orientação para uma ingestão adequada de cálcio tem grande importância para a saúde pública, visto que a maioria das mulheres ainda consome quantidades consideradas inadequadas, ou seja bem abaixo do limiar de maximização do balanço de cálcio. Um aumento no consumo de cálcio por essas mulheres certamente resultaria em uma significativa redução no risco de fraturas, com conseqüente melhoria da qualidade de vida, assim como redução nos custos com a assistência no tratamento de tais fraturas.

Uma nutrição apropriada é muito importante para a saúde, e hábitos alimentares saudáveis devem ser instituídos o mais cedo possível, e sempre reforçados durante toda a vida. O cálcio deve servir como uma avenida que abre o caminho para nutrição correta e boa saúde. Encorajar a ingestão de derivados do leite com pouca gordura, assim como outros alimentos ricos em cálcio, leva a uma melhoria na qualidade global da dieta por trazer benefícios adicionais àqueles obtidos com aumento da ingestão cálcio isoladamente.

1.3- **Deficiência / insuficiência de vitamina D**

Durante a exposição ao sol, os raios ultra-violeta (UVB 290-315 nm) transformam, na pele, o 7-deidrocolesterol (provitamina D3) em pré-vitamina D3 e então em vitamina D3, o qual passa para a corrente sanguínea e se liga a proteína ligante da vitamina D (DBP- D Binding Protein). Muitos fatores influenciam a produção cutânea de vitamina D além do próprio envelhecimento, como: a melanina por ser um protetor solar natural - as pessoas de pele escura necessitam de mais tempo de exposição ao sol para produzir quantidades adequadas de vitamina D. O uso de protetores solares mesmo os de potencia mais baixas como o de numero 8, podem diminuir a produção cutânea de vitamina D em até 90% (Holick et al.,1996).

Nos países de latitude mais distante da linha equatorial, em que o ângulo de penetração do sol é mais alto no inverno fazendo com que os raios solares penetrem na atmosfera terrestre mais obliquamente , a produção cutânea de vitamina D cai significativamente entre os meses de outubro e março, e no verão , a quantidade de raios ultravioleta que atinge a terra só é suficiente para produzir vitamina D, entre 7 horas da manhã e 4 horas da tarde.

Nos países de latitude próxima à linha equatorial os raios (ultravioleta) do sol penetram a camada estratosférica de ozônio da Terra suficientemente para permitir a produção cutânea de vitamina D durante todo o ano. Porém vale salientar que o envelhecimento por si só leva a uma diminuição na capacidade da pele em produzir vitamina D, por causa da diminuição da quantidade de 7-deidrocolesterol. Um indivíduo de 70 anos só consegue produzir, expondo-se à mesma quantidade de raios ultravioleta solares, cerca de 20% da quantidade produzida por um indivíduo jovem (Holick et al.,1989).

A vitamina D₃, de origem cutânea, é considerada a forma natural da vitamina D, embora a via oral também possa se constituir uma fonte, através da ingestão de vitamina D₂ formada pela irradiação ultravioleta, com a transformação do ergosterol das plantas e fungos. Em seres humanos a vitamina D₂ e D₃ têm a mesma potência, e uma vez formada na pele, no caso da D₃, ou ingerida com os alimentos, no caso da D₂, são transportadas ao fígado onde são metabolizadas para a principal forma circulante – 25 hidróxi-colecalciferol (25OHD₃) ou 25 hidróxi-ergocalciferol (25OHD₂). Estes compostos, em concentrações fisiológicas, têm pouca atividade biológica, e necessitam de outra etapa metabólica para tornarem-se ativos: a hidroxilação renal da posição 1 da molécula formando 1,25 dihidróxi-colecalciferol (1,25-OH₂-D₃), e 1,25 dihidróxi-ergocalciferol (1,25-OH₂-D₂), ou inativos: a hidroxilação renal da posição 24 da molécula formando 24,25 dihidróxi-colecalciferol (24,25-OH₂-D₃), e 24,25 dihidróxi-ergocalciferol (24,25-OH₂-D₂).

O 1,25-dihidroxivitamina-D é um hormônio esteróide essencial para o desenvolvimento ósseo e crescimento nas crianças, e manutenção da integridade óssea em adultos, assumindo papel importante na prevenção de osteoporose e fraturas em indivíduos idosos.

Embora a deficiência severa de vitamina D levando a raquitismo ou osteomalácia, seja rara em nosso meio, evidências se acumulam da ocorrência frequente de deficiência subclínica de vitamina D em várias populações de idosos. Como consequência ocorre hiperparatiroidismo secundário, aumento da remodelação óssea, diminuição da densidade mineral óssea especialmente no fêmur proximal, e aumento do risco de fraturas osteoporóticas quando comparados aos indivíduos considerados suficientes de vitamina D (Sahota et al., 1999).

A deficiência subclínica (insuficiência) de vitamina D, também é comum em indivíduos com doenças sistêmicas, sendo encontrada em aproximadamente 60% dos pacientes, aos 60 anos, internados em Hospital Geral (Thomas et al., 1998). Isto sugere que a maioria dos indivíduos não ingere as quantidades recomendadas diariamente para prevenir deficiência, de acordo com o Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine (Quadro 1.5).

Quadro 1.5-Recomendações para ingestão de vitamina D, de acordo com a idade*

Idade	Ingesta diária de Vitamina D2 ou D3
19 a 50 anos	200 UI
51 a 70 anos	400 UI
maior que 70 anos	600 UI

(Food and Nutritional Board, 1989)

Por outro lado essas quantidades podem não ser suficientes para evitar alguma deficiência de vitamina D e diminuição dos níveis séricos, pois nos indivíduos idosos ou hospitalizados a fonte oral passa a ser ,praticamente, a única a supri-la.

A determinação da 25-OH-D sérica fornece informações seguras sobre a existência de deficiência de vitamina D, pois sendo a forma circulante mais abundante, seus níveis dependem da produção cutânea e da ingestão. Os níveis séricos normais de 25-OH-D variam de 10 a 55 ng/ml, de acordo com os kits comercialmente disponíveis, porém tais valores não refletem a deficiência oculta ou insuficiência de vitamina D, ou seja o valor mínimo a partir do qual há elevação do PTH, aumento da remodelação óssea, e perda mineral óssea, sem que haja sinais ou sintomas de osteomalacia.

Alguns dados iniciais sugeriam que para as necessidades metabólicas serem atendidas satisfatoriamente seria necessário, especialmente em indivíduos idosos, pelo menos 20 ng/ml, já que abaixo disto haveria elevação do PTH, e aumento da remodelação óssea (Rosen,1994). Quando estes indivíduos receberam suplemento de vitamina D elevando o 25-OH-D para valores acima de 20ng/ml, os níveis de PTH diminuíram em aproximadamente 40% e a massa óssea aumentou.

Claramente não há consenso em relação aos níveis séricos ideais de 25OHD, sendo que na literatura existem dados que apontam 20, 25, 30, e até 37 ng/ml como nível mínimo necessário (Lips P et al., 2001; Haden et al., 1999; Chapuy et al., 1997; Thomas et al., 2000). Níveis menores que 15 ng/ml são considerados representativos de deficiência significativa. Em pacientes atendidos em clínica de osteoporose, os níveis de PTH aumentam claramente quando os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D baixam de 25 ng/ml, e há aumento significativo

da remodelação óssea e perda de massa óssea com níveis até menores que 30 ng/ml (Wagman e Marcus, 2002).

Portanto a quantidade de vitamina D normal tem sido definida como aquela em que não há elevação do paratormônio, e este não diminui com a suplementação de vitamina D (Chapuy et al., 1997; Malabanan et al., 1998).

Os pacientes com hiperparatiroidismo primário constituem também um bom exemplo de como a deficiência / insuficiência de vitamina D pode aumentar a remodelação óssea e conseqüentemente a perda óssea.

Nós demonstramos previamente que pacientes jovens com hiperparatiroidismo severo associado à osteíte fibrosa cística, usualmente apresentam ganho intenso de massa óssea seguindo-se cura cirúrgica pós paratiroidectomia, o qual acontece já no primeiro ano pós-operatório (Kulak et al., 1998; Bandeira et al., 2000). Durante este período, que também corresponde ao período de “fome óssea”, os pacientes necessitam grandes quantidades de suplementação de cálcio e vitamina D.

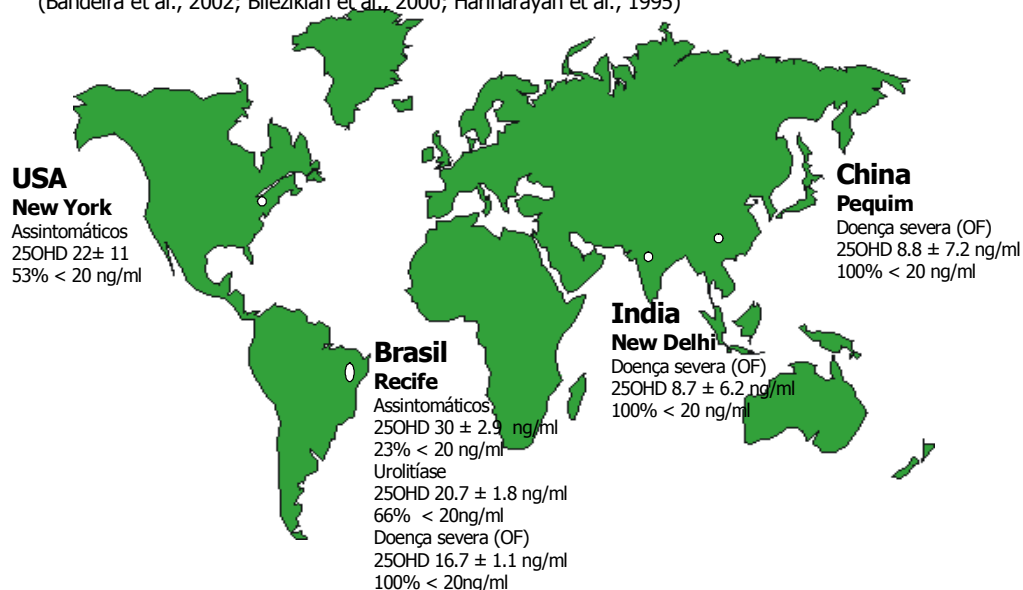
Em uma população de pacientes com hiperparatiroidismo assintomático, Silverberg e colaboradores encontraram insuficiência de vitamina D (25-hidroxivitamina D sérica < 20 ng/ml) em 53% dos pacientes, e estes pacientes apresentaram níveis mais altos de PTH sérico, de fosfatase alcalina sérica, e de marcadores de reabsorção óssea, assim como níveis mais baixos de fósforo sérico, quando comparados aos pacientes com níveis de 25-hidroxivitamina D maiores que 20 ng/ml (Silverberg et al., 1999).

Em pacientes com hiperparatiroidismo primário assintomático os níveis de 25-hidroxivitamina D também se correlacionam com o peso do adenoma da paratiróide, assim como com parâmetros bioquímicos de atividade da doença (Rao et al., 2000).

Na Índia e China, mais precisamente em Nova Delhi e Pequim, onde os raios solares incidem uniformemente e regularmente durante boa parte do ano, o hiperparatiroidismo primário manifesta-se quase sempre por achados de osteíte fibrosa cística, associando-se a deficiência de vitamina D na maioria dos casos (figura 1.1). Nestes países deficiência de vitamina D comporta-se como uma endemia e os pacientes com hiperparatiroidismo primário têm níveis séricos de 25-hidroxivitamina D muito baixos (média de 8.7 ng/ml na Índia e 8.8 ng/ml na China).

Figura 1.1- Uma perspectiva global da deficiência de vitamina D em pacientes com hiperparatiroidismo primário, de acordo com a apresentação clínica

(Bandeira et al., 2002; Bilezikian et al., 2000; Harinarayan et al., 1995)



Bandeira e colaboradores recentemente estudaram um grupo de pacientes com hiperparatitoidismo primário assintomático, e compararam os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D com pacientes sintomáticos que apresentavam nefrolitíase em atividade sem doença óssea evidente, e com àqueles com osteíte fibrosa cística, em relação a parâmetros bioquímicos e densidade mineral óssea (Bandeira et al., 2002). Dos pacientes assintomáticos 29% , e 70% dos pacientes com nefrolitíase, sem doença óssea evidente, tinham 25OH-D sérica abaixo de 25 ng/ml. A maioria destes pacientes e todas as pacientes assintomáticas eram mulheres na pós-menopausa. Todos os pacientes com osteíte fibrosa cística tinham níveis de 25OH-D menores que 20 ng/ml. Estes pacientes também tinham níveis de

PTH intacto sérico, cálcio sérico, e N-telopeptídeo urinário significativamente maiores do que os pacientes assintomáticos e do que os pacientes com nefrolitíase sem doença óssea evidente.

Alguns dados, em outros países, sugerem que a ocorrência de níveis baixos de 25-OH-D em indivíduos idosos é mais frequente do que se imaginava, chegando a 80% em mulheres aos 80 anos que vivem em casas específicas para idosos na Holanda (Lips et al., 1988). No estudo de Thomas e cols, citado anteriormente, mesmo nos pacientes que vinham usando comprimidos de multivitaminas contendo 400 UI de vitamina D, cerca de 46 % tinham baixos níveis de 25-OH-D.

Em Sydney, Austrália, um estudo realizado em homens acima de 60 anos, incluindo 41 com fraturas de colo do fêmur, 41 hospitalizados por outras causas, e 41 ambulatoriais, mostrou que a média dos níveis séricos de 25OH-D foram significativamente menores nos pacientes com fraturas de colo do fêmur (18.2 ng/ml) do que naqueles internados por outras causas (24.4 ng/ml), ou nos pacientes ambulatoriais (26.4 ng/ml). Deficiência de vitamina D subclínica (definida como níveis séricos de 25OH-D abaixo 20 ng/ml), ocorreu em 63% dos pacientes com fraturas de colo do fêmur, comparado a 25% dos pacientes ambulatoriais (odds ratio=3.9; IC= 1.74-8.78; p= 0.0007). Quando analisado com outros fatores de risco para osteoporose como: idade, peso corporal, co-morbidades, ingestão de álcool, fumo, e uso de corticóide, a deficiência subclínica de vitamina D foi o fator mais significativo em prever o risco de fraturas de colo do fêmur (Diamond et al., 1998).

Em Wolverhampton, Inglaterra, um estudo seccional comparou 98 pacientes da comunidade Índio-asiática, que eram acompanhados em clínicas reumatológicas, com 36 indivíduos controle. Os grupos eram pareados para sexo, idade e índice de

massa corporal. A maioria dos pacientes era vegetariana e tinha uma dieta pobre em cálcio. A média de 25OH-D sérica foi de 6.6 ng/ml nos pacientes das clínicas, e de 8.2 ng/ml nos pacientes controle. A prevalência de deficiência severa de vitamina D (25OH-D abaixo de 8 ng/ml) foi de 78% e 58% respectivamente nos dois grupos. Os níveis séricos médios de paratormônio não foram significativamente diferentes (53 vs 50 pg/ml), como também a prevalência de hiperparatiroidismo secundário à deficiência severa de vitamina D (22% vs 33%). A cor da pele, dificultando a penetração dos raios solares, trajes típicos cobrindo grande parte das áreas do corpo, em uma região com baixa incidência de sol, todos contribuem para a grande frequência de deficiência severa de vitamina D nesses indivíduos (Serham et al., 1999).

Em uma população de idosos de baixa renda, não institucionalizados, em Boston, Estados Unidos, com idade entre 64 e 100 anos, Harris e cols, avaliaram os níveis séricos de 25OH-D em 308 participantes do “Boston low income elderly osteoporosis study”. Vinte e oito pacientes (21% de 136) da raça negra, e 12 (11% de 110) da raça branca, tinham níveis considerados muito baixos (< 10 ng/ml). Setenta e três por cento dos pacientes da raça negra e 35% dos pacientes da raça branca tinham níveis de 25OH-D menores que 20 ng/ml. Nos pacientes de origem asiática ou latina, os níveis foram similares aos dos pacientes da raça branca. Os níveis séricos de PTH foram consideravelmente maiores nos pacientes com deficiência de vitamina D, particularmente nos pacientes negros (Harris et al., 2000).

Na Basiléia, Suíça, Theiler, e cols, avaliaram a prevalência de deficiência de vitamina D em indivíduos idosos institucionalizados em enfermaria geriátrica (106 mulheres com média de idade de 78 anos, e 87 homens com média de idade de 78 anos), durante o

período de inverno, e comparou com 312 pacientes idosos ambulatoriais (109 mulheres com média de idade de 74 anos, e 203 homens com média de idade de 76 anos) durante o período de verão. Deficiência de vitamina D (definida como níveis séricos de 25OH-D < 12 ng/ml) ocorreu em 86% dos pacientes institucionalizados (durante o inverno) e em 15% dos pacientes ambulatoriais (durante o verão). Os níveis de N-telopeptídeo urinário, como marcador bioquímico da remodelação óssea, foram significativamente maiores nos pacientes institucionalizados (mulheres: 131.9 nmol/mmol Cr, homens: 76.3 nmol/mmol Cr), do que nos pacientes ambulatoriais (mulheres: 66.8 nmol/mmol Cr, homens: 45.8 nmol/mmol Cr), mostrando o maior grau de reabsorção óssea associado à deficiência de vitamina D (Theiler et al., 1999).

Em um estudo realizado em indivíduos idosos saudáveis (idade entre 60 e 79 anos) na França, uma alta prevalência de deficiência de vitamina D foi observada utilizando-se vários pontos de corte com relação aos níveis séricos de 25OH-D, assim como a presença e o grau de hiperparatiroidismo secundário (Souberbielle JC, et al, 2001). Foram obtidas amostras sanguíneas de jejum em 140 homens e 140 mulheres saudáveis, para determinação do PTH, 25OH-D, C-telopeptídeo. Deficiência significativa de vitamina D (níveis séricos de 25OH-D igual ou menores que 12 ng/ml) foi encontrada em 167 de 280 (59.6%). Considerando níveis séricos de 25OH-D abaixo de 15 ng/ml, como ponto de corte, 213 de 280 (76%) tinham deficiência de vitamina D. Quando o ponto de corte foi elevado para 20 ng/ml, 258 de 280 (90%) tinham deficiência de vitamina D. As concentrações séricas de PTH obtidas em todo o grupo de 280 indivíduos variaram de 13 a 64 pg/ml (ensaio IRMA para o PTH intacto), e de 10 a 44 pg/ml (ensaio IRMA para o PTH bio-intacto). Nos indivíduos com

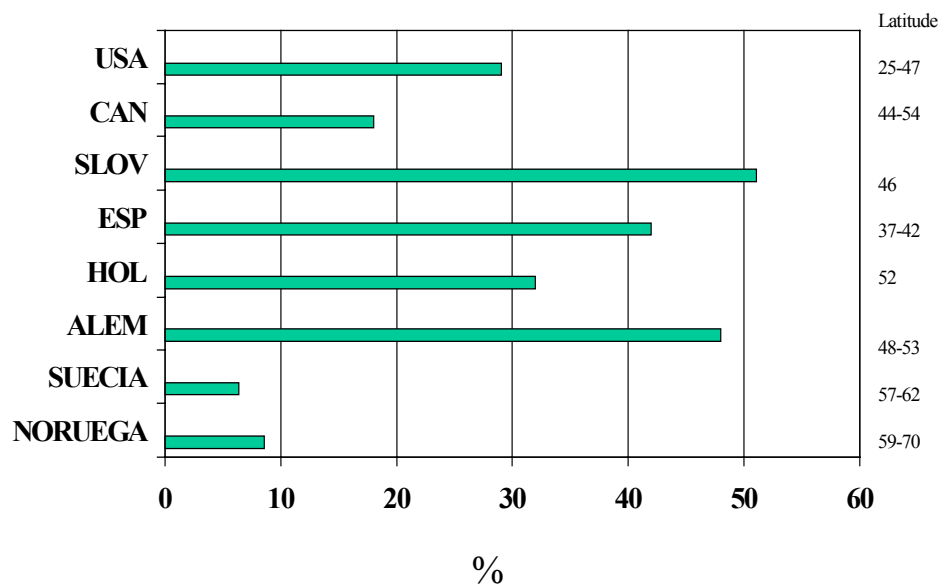
concentrações séricas de 25OH-D acima de 12 ng/ml, os valores do PTH sérico foram mais baixos para ambos os ensaios (10-46 pg/ml para o intacto; 9-34 pg/ml para o bio-intacto). Utilizando estes valores como referenciais, 25% dos indivíduos com níveis séricos de 25OH-D iguais ou menores que 12ng/ml tinham níveis altos de PTH sérico, refletindo o hiperparatiroidismo secundário.

O estudo MORE (International Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation), um grande ensaio clínico multicêntrico realizado em vários países, em mulheres com osteoporose pós-menopausa, ofereceu, pela primeira vez a oportunidade de se avaliar os níveis de 25OH-D e PTH durante o inverno e verão em países com diferentes latitudes em relação à linha equatorial, e portanto, com incidência variável de raios solares (Lips et al., 2001). Os dados basais foram disponíveis em 7564 pacientes, em 25 países e 5 continentes, e todas as mulheres tinham densidade mineral óssea com score t menor que -2.5 na coluna lombar ou colo do fêmur, com ou sem fraturas vertebrais prevalentes. A média de 25OH-D sérica foi de 28 ng/ml, e deficiência severa de vitamina D (definida como 25OH-D sérica menor que 10 ng/ml) ocorreu em 4.1% das pacientes, sendo que variou de 0%(no sudeste asiático) a 8.3% no sul da Europa (gráficos 1.4 e 1.5). A prevalência de insuficiência de vitamina D (definida como 25OH-D sérica entre 10 e 20ng/ml) foi de 24.3%, e os níveis mostraram variação sazonal como esperado. Estas pacientes tinham níveis séricos de PTH 15% mais elevados do que as pacientes com níveis de 25OH-D acima de 20 ng/ml. Em relação a densidade mineral óssea, as pacientes com níveis séricos de 25OH-D abaixo de 10ng/ml tinham uma diminuição de 4% no trocânter. Os níveis séricos de PTH se correlacionaram significativamente e negativamente com os níveis de 25OH-D, assim como a atividade sérica da fosfatase alcalina se correlacionou também

negativamente com os níveis de 25OH-D. Após 6 meses de tratamento com cálcio (500mg/dia) e vitamina D3 (400-600 UI/dia), os níveis de 25OH-D elevaram-se em 30%, e os níveis de PTH caíram em 20%. O mais curioso, e de certa forma não esperado, foi a ausência de correlação entre os níveis séricos de 25OH-D, como também a prevalência de deficiência/ insuficiência de vitamina D com a latitude dos vários países. Pelo contrário, foi observada uma relação positiva entre os níveis de 25OH-D e a latitude norte, ou seja, os países com menos incidência de raios solares (grafico 1.5). Os níveis de 25OH-D foram significativamente menores no sul da Espanha (região considerada ensolarada, e seus habitantes ficam mais tempo expostos ao sol, porém não há suplementação de vitamina D nos alimentos) do que na Escandinávia, onde os alimentos, especialmente o leite, são fortificados com vitamina D, e isto reforça a idéia de que, pelo menos em pacientes idosos, a abundância de raios solares não previne a deficiência/insuficiência de vitamina D, e que a suplementação oral faz-se necessário.

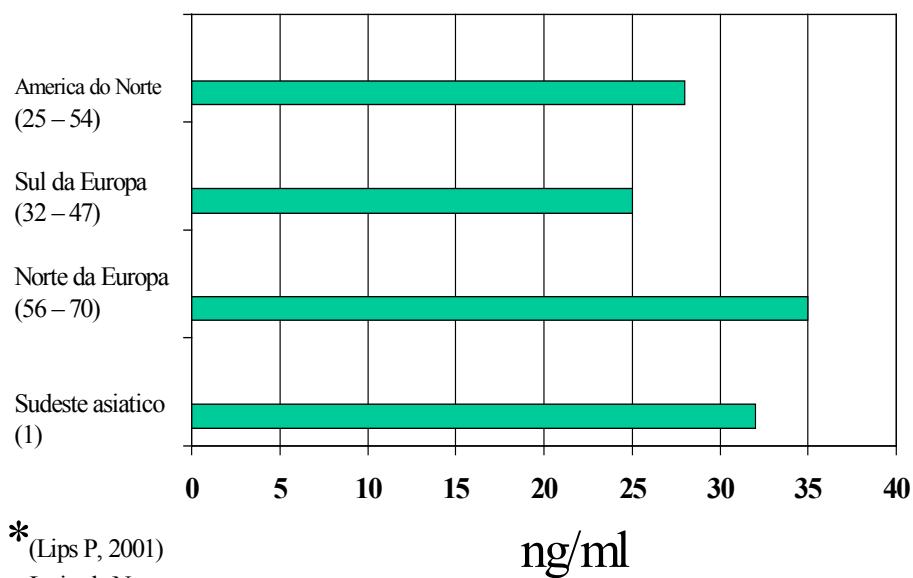
A pele mais pigmentada dos povos do sul da Europa também contribui para níveis mais baixos de 25OH-D, e de fato, resultados similares ao do estudo MORE foram verificados em outro estudo que avaliou o estado nutricional de idosos em 11 países da Europa. Insuficiência de vitamina D foi mais prevalente na Espanha e Itália, e menos prevalente na Dinamarca e Noruega (Wielen van der et al., 1995).

Gráfico 1.4-Prevalência de deficiência de vitamina D
(25OH-D < 20 ng/ml) em vários países com
diferentes latitudes*



(Lips P, 2001)

Gráfico 1.5-Média de 25OH-D, no soro, em diferentes regiões (latitude)*



A deficiência / insuficiência de vitamina D pode ser mais prevalente em indivíduos com vários graus de limitações físicas, como também em indivíduos da raça negra. Semba e colaboradores avaliaram os pacientes do Estudo da Saúde e envelhecimento (Women's Health and Aging Study), que foram selecionados do arquivo pertencente ao sistema Medicare na área de Baltimore, Estados Unidos. A amostra foi randômica e estratificada por grupo etário, sendo que 1002 pacientes concordaram em participar do estudo. As limitações físicas foram categorizadas de acordo com a capacidade de realização de atividades rotineiras do dia-a-dia: 1) relacionada à tolerância aos exercícios físicos, 2) função das extremidades superiores, 3)

funções que requerem mais complexidade na sua execução, e 4) funções básicas de cuidados pessoais. Nas mulheres com categoria de limitações físicas de 2 ou mais, 344 de 682 (50.4%) tinham 25OHD sérica abaixo de 20ng/ml, e nas mulheres com categoria de 0 a 1, 165 de 371 (44.5%). Utilizando um ponto de corte de 10 ng/ml, nas pacientes categorizadas em até 1, a prevalência de deficiência de vitamina D foi de 5.3%, enquanto que nas pacientes categorizadas em 4, foi de 14%. Houve uma relação linear entre os níveis de PTH e 25OHD nos dois grupos de pacientes, e a análise com modelos de regressão logística mostrou que a idade e a raça negra foram fatores contribuintes para a deficiência de vitamina D. Por outro lado um baixo nível educacional se associou significativamente à insuficiência de vitamina D, no grupo de mulheres com maiores limitações.

Esses dados demonstram que a deficiência / insuficiência de vitamina D, uma situação passível de prevenção, é um problema importante de saúde pública entre mulheres idosas que vivem na comunidade. Como as mulheres com deficiência de vitamina D têm maior risco de perda óssea e fraturas, a suplementação de cálcio e vitamina D deve ser enfatizada e encorajada, por ser uma forma de tratamento de baixo custo e de grande valia na prevenção de fraturas nos idosos (Semba et al., 2000).

Recentemente alguns estudos têm relatado a freqüência de insuficiência de vitamina D em países ensolarados às margens do Mediterrâneo (Alagol et al., 2000, Ganagé-Yared et al., 2000). No Líbano, por exemplo, onde a incidência de raios solares também é alta, por ter um clima árido e semiárido com pouca chuva durante todo o ano, mulheres entre 30 e 50 anos de idade têm alta prevalência de deficiência de vitamina D (70% têm níveis de 25OH-D abaixo de 12 ng/ml, e quando se consideram as mulheres

que usam o véu característico da vestuária mulçumana, 62% têm níveis de 25OH-D menores que 5 ng/ml).

Na Turquia, que também se encontra as margens do mediterrâneo e tem clima semi-árido, conseqüentemente recebe boa quantidade de raios solares com regularidade, 44% das mulheres na pós-menopausa que usam trajés considerados ocidentais (expondo áreas do corpo aos raios solares) apresentam níveis séricos de 25OH-D abaixo de 15 ng/ml, enquanto aquelas mulheres que usam trajés islâmicos tradicionais, que cobrem todo o corpo, têm níveis séricos médios de 25OH-D abaixo de 5 ng/ml (Alagol et al., 2000).

Os dados sobre deficiência / insuficiência de vitamina D em países tropicais são escassos, havendo relato em pacientes da Etiópia durante a gestação, onde os níveis de 25OH-D séricos são significativamente mais baixos do que nas mulheres grávidas da Noruega, apesar da diferença marcante na incidência de raios solares nos dois países. A desnutrição em adultos é endêmica na maioria dos países africanos, incluindo a Etiópia, e esses dados reforçam a idéia que o sol geralmente não é suficiente para prevenir deficiência de vitamina D, especialmente em idosos, sendo fundamental a suplementação oral (Fekele et al., 1999).

Como é comum a ocorrência de osteoporose em nosso meio nos pacientes encaminhados para determinação da densidade óssea, é extremamente importante que tenhamos dados referentes à deficiência de vitamina D em nossa população, possibilitando assim, a implementação de programas nutricionais adequados, especialmente em Clínicas, Hospitais e Casas de Idosos, pois desta forma certamente estaremos contribuindo para a redução da perda óssea e fraturas, e para uma melhor qualidade de vida dos indivíduos idosos.

1.4-Outros fatores que influenciam a massa óssea

1.4.1- Aspectos genéticos da remodelação óssea

O controle genético da remodelação óssea tem sido alvo de extensa investigação nos últimos anos, e isto é possível através de estudos em doenças genéticas raras, assim como em modelos de camundongos transgênicos.

Um grande número de fatores regula a atividade dos osteoblastos e osteoclastos de uma forma complexa, e envolve os hormônios reguladores do metabolismo do cálcio como o PTH, a vitamina D, a calcitonina, os hormônios tiroideanos, os produtos da resposta imune etc.

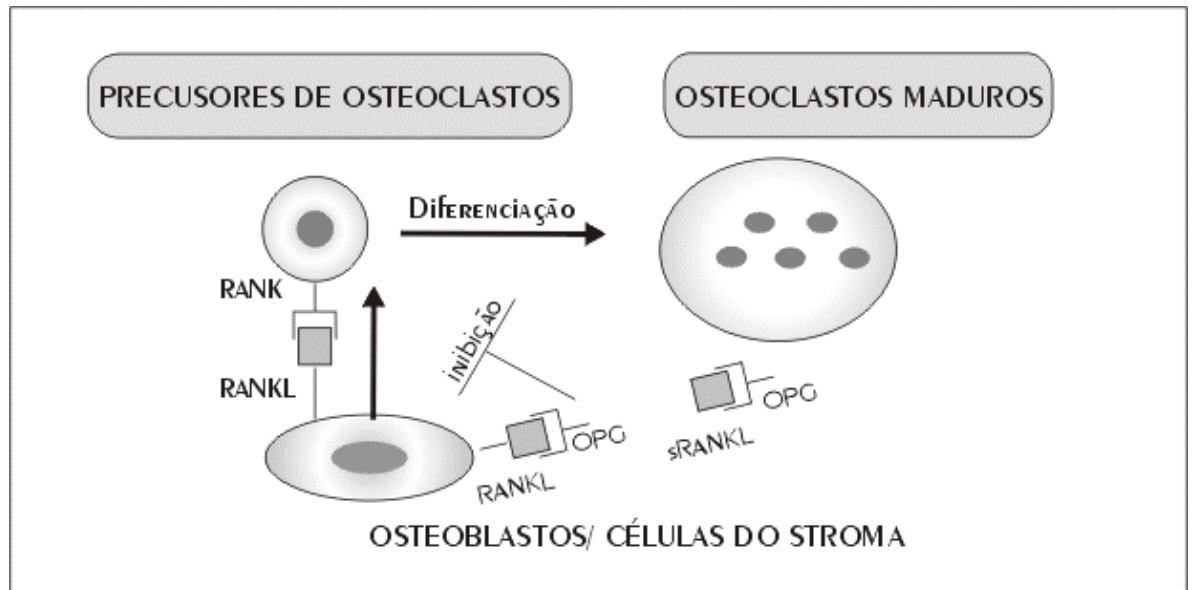
O sistema OPG/RANKL tem sido identificado como um componente importante desta regulação (figura 1.2). A osteoprotegerina (OPG), um membro da superfamília do receptor do TNF (fator de necrose tumoral), foi identificada no final dos anos noventa. O RANKL (ligante do ativador do receptor do fator nuclear kB), que atua como um fator de diferenciação dos osteoclastos, foi descoberto na procura por um ligante natural para a OPG. O RANK é produzido pelas células da linhagem osteoclástica e pelos linfócitos T, e é estimulado por todos os agentes que estimulam a reabsorção óssea, como PTH, 1,25-dihidroxitamina-D, e prostaglandina E. Estas substâncias induzem a expressão do fator de diferenciação dos osteoclastos na superfície das células do stroma da medula óssea, como uma proteína trans-membrana, o qual se liga ao RANK na superfície dos precursores dos osteoclastos. Portanto, RANKL ativa seu receptor específico RANK nas células dendríticas e nos osteoclastos, tendo importância fundamental na formação, diferenciação e sobrevivência dos osteoclastos.

A OPG foi identificada inicialmente em células intestinais de ratos, sendo necessário a criação de modelos de camundongos

transgênicos para que se observasse o seu efeito na remodelação óssea. Os camundongos que expressavam o DNA que codificava a OPG do rato, demonstravam uma densidade óssea muito aumentada, em radiografias, sendo compatível com osteopetrose. Subseqüentemente foi demonstrado que o uso de osteoprotegerina, obtida por tecnologia do DNA recombinante, levava a um bloqueio na osteoclastogênese (in vivo e in vitro), e conseguia proteger o camundongo da perda óssea pós-ooforectomia. (Simonet et al., 1997). Portanto a OPG é produzida por vários tecidos, incluindo os osteoblastos, e funciona como um antagonista do RANKL, regulando a remodelação óssea, ou seja previne a interação do RANKL com seu receptor específico.

Figura - 1.2

Genes envolvidos na remodelação óssea (sistema RANKL/ OPG)



Recentemente foi demonstrado que a proteína relacionada ao receptor da LDL- tipo 5 (LRP-5), também regula a massa óssea. Mutações que levam a um ganho de função se associam a uma maior densidade óssea, assim como mutações que levam a perda de função foram identificadas na síndrome osteoporose-pseudoglioma de retina (Boyden et al., 2002).

Em um outro estudo, Whyte e colaboradores relataram que a deleção homocigótica do gene que codifica a OPG (no cromossomo 8q24.2) tem associação com a “Doença de Paget juvenil” ou hiperfosfatase hereditária ou hiperostose cortical deformante juvenil, a qual lembra a clássica doença de Paget

óssea, porém acomete indivíduos jovens e evolui com severas deformidades esqueléticas (Whyte et al., 2002).

A demonstração desses defeitos genéticos na codificação da OPG em doenças esqueléticas associadas à intensa remodelação óssea, com descontrole da diferenciação e função osteoclástica, representa um grande avanço no entendimento dos mecanismos moleculares da regulação da remodelação óssea.

1.4.2- Susceptibilidade genética para osteoporose

Os fatores genéticos são importantes reguladores da densidade mineral óssea, e, representam cerca de 80% do pico de massa óssea atingido após a puberdade. Outros fatores que podem influenciar a massa óssea como índice de massa corporal, idade da menarca, idade da menopausa, têm sido relacionados a um componente genético forte, assim como a geometria do fêmur com predisposição a fraturas (Gueguen et al., 2001; Snieder et al., 1998; Slemenda et al., 1996).

A magnitude da influência genética também tem sido estudada em gêmeos com relação a fatores hormonais que determinam a formação e degradação óssea, assim como excreção urinária de cálcio. Em gêmeos (98% mulheres) adultos, as porcentagens atribuídas à influência genética nos valores de PTH, 25OH-D, 1,25 (OH)²-D e proteína ligadora da vitamina D, foram calculadas em 60%, 43%, 65%, 62%, respectivamente. Por outro lado, as mesmas porcentagens para os valores de fosfatase alcalina ósteo-específica, osteocalcina, deoxipiridinolina urinária, e relação cálcio-creatinina (na urina), foram calculadas em 74%, 29%, 58%, e 52% respectivamente (Hunter et al., 2001).

Embora os dados relacionando a influência genética na perda óssea pós-menopausa sejam conflitantes, existem evidências ligando a predisposição a fraturas, a um componente genético, independente da densidade mineral óssea, como, por exemplo, uma história familiar de fraturas de colo do fêmur. Em estudos realizados em gêmeos, o componente genético para fratura, considerado isoladamente, corresponde a 35% (Togerson et al., 1996; Cummings et al., 1995; Deng et al., 2000).

Alguns dos defeitos genéticos relacionados anteriormente em doenças raras monogênicas, podem também contribuir para a regulação da densidade mineral óssea na população geral.

Polimorfismos no gene do fator transformador de crescimento beta (TGF- β) têm sido relacionado a osteoporose e fraturas, assim como a região cromossômica 11q12-13 que contém o gene da LRP-5 tem sido associada a densidade mineral óssea em mulheres (Yamada et al., 1998; Koller et al., 1999).

Em estudos de procura genômica para se identificar regiões cromossômicas que contêm genes que regulam traços quantitativos como massa óssea e geometria esquelética (lócus com traços quantitativos ou “quantitative trait loci – QTL”), têm se relacionado às regiões no cromossomo 1q21-23 à densidade mineral óssea em colo do fêmur, e no cromossomo 6p11-12 à DMO na coluna lombar. Também o mesmo lócus associado à osteoporose/pseudoglioma de retina no cromossomo 11q12-13, tem sido relacionado à perda de massa óssea com agregação familiar (Koller et al., 2000).

Múltiplos locus têm sido identificados em associação com vários aspectos da geometria do fêmur proximal, como no cromossoma 5q para o comprimento do eixo do colo do fêmur, no cromossoma 4q para o eixo do colo do fêmur e largura do fêmur, e no cromossoma 17q com a largura da cabeça femoral (Koller et al., 2001).

Vários genes candidatos têm sido objeto de estudos no sentido de relacioná-los a massa óssea, e correspondem a linfocinas, fatores de crescimento, os que codificam componentes da matriz óssea, e os que codificam receptores dos hormônios reguladores do metabolismo do cálcio (quadro 1.6).

Quadro 1.6-Principais genes candidatos a determinantes da densidade mineral óssea*

Gene	Proteína	Cromossomo
VDR	VDR	12q12-q14
ESR1	ER 1(α)	6q25.1
ESR2	ER 2(β)	14q23
COL1A1	Colágeno tipo1, α 1	17q21.3-q22.1
COL1A2	Colágeno tipo1, α 2	7q22.1
TGFB1	TGF β	19q13.2
IGF1	IGF-1	12q22-q23

*(Peacock, 2002)

Polimorfismos na região 3' do gene que codifica o receptor da vitamina D (VDR) se associam a níveis séricos de osteocalcina e a massa óssea em gêmeos, e esta associação pode também depender da ingestão de cálcio e vitamina D (Cooper et al., 1996; Ferrari et al., 1998). Tais defeitos identificados por enzimas de restrição específicas (BsmI, ApaI, TaqI) entre os exons 8 e 9 têm sido relacionados a fraturas nos pacientes da coorte “Estudo de fraturas osteoporóticas” (Ensrud et al., 1999).

Um outro tipo de polimorfismo localizado no exon 2 do gene do receptor da vitamina D, cria um novo sítio de início da região reguladora, levando a produção de duas isoformas do VDR (Arai et al., 1997), e está relacionado à densidade mineral óssea em mulheres japonesas. Nestes indivíduos um outro polimorfismo identificado na região promotora do gene do VDR, no sítio de ligação do fator de transcrição Cdx-2, também tem sido associado a DMO (Arai et al., 2001).

Os genes que codificam o colágeno tipo I (COLIA 1 e COLIA 2) têm sido freqüentemente estudados nas suas relações com a osteoporose. Polimorfismo presente no sítio de ligação do fator de transcrição Sp1 no primeiro intron do COLIA1 ocorre com mais freqüência em mulheres com osteoporose do que nas mulheres controle, como também tem sido associado a densidade mineral óssea na infância, a perda óssea pós-menopausa, geometria do fêmur proximal, e resposta a terapia com etidronato (Sainz et al., 1999; Mann et al., 2001; Harris et al., 2000; Qureshi et al., 2001; Qureshi et al., 2002).

A presença do alelo “s” leva a uma maior produção da cadeia alfa-1 do colágeno, pelos osteoblastos, mesmos em indivíduos heterozigóticos “Ss”. O aumento na relação cadeia alfa 1 / cadeia alfa 2 leva a uma redução na competência mecânica e na mineralização óssea, quando comparado a indivíduos “SS” homozigóticos, sendo imputado como um marcador para fraturas osteoporóticas independente da DMO (McGuigan et al., 2001; Garcia-Giralt et al., 2002).

O gene que codifica o receptor estrogênico alfa ($E\alpha$) também representa um importante candidato na patogênese da osteoporose. Polimorfismos identificados pelas enzimas de restrição do tipo PvuII e XbaI, afetando o primeiro intron, caracterizam os seguintes alelos XX, Xx, xx, PP, Pp, pp, sendo

que, em adolescentes do sexo masculino, o alelo xx associa-se a uma maior DMO quando comparado a indivíduos Xx, assim como o alelo PP associa-se a uma maior estatura final (Lorentzon ML, et al, 1999). Também esses polimorfismos têm sido associados positivamente a DMO em mulheres adultas, e a idade da menopausa (Weel et al., 1999; Albagha et al., 2001).

Alguns polimorfismos também têm sido relatados no gene que codifica o fator transformador de crescimento beta-1 (TGF β -1), associando-se a baixa massa óssea e fraturas, embora o mecanismo pelo qual esses polimorfismos influenciam a função do gene ainda não está esclarecido. Uma substituição da leucina por prolina na proteína codificadora do peptídeo sinalizador, assim como outro polimorfismo no sítio de clivagem no exon 5, têm sido associado à osteoporose (Langdahl et al., 1997; Yamada et al., 1998).

Polimorfismos que afetam o gene codificador da interleucina-6 (Il-6) têm sido implicados a uma menor remodelação óssea (Ferrari et al., 2001), assim como aqueles que afetam o gene codificador da apoproteína E (ApoE), caracterizando o alelo ApoE4, se associam à menor massa óssea e fraturas osteoporóticas. Determinados alelos da Apo E podem interferir com a hidroxilação da osteocalcina vitamina K dependente (Shiraki et al., 1997; Cauley et al., 1999).

É importante salientar que, como para todos os estudos envolvendo material genético humano, questões éticas importantes devem ser consideradas, principalmente na regulamentação de bancos (armazenamento para pesquisas futuras) de tecidos ou soro humanos, respeitando a privacidade do paciente (Peacock et al., 2002).

A importância de se identificar genes que conferem susceptibilidade à forma mais comum de osteoporose, reside no fato de poder levar, no futuro, ao desenvolvimento de testes ou marcadores genéticos que auxiliem no diagnóstico e na avaliação de risco para o desenvolvimento de osteoporose. No momento isso tem sido possível para algumas doenças monogênicas como doença de Alzheimer, e câncer de mama, porém sendo a osteoporose pós-menopausa uma doença poligênica, a interação entre fatores genéticos e ambientais é o que predomina.

1.4.3-Exercícios físicos

A relação entre força muscular e massa óssea tem sido descrita há algum tempo, porém só mais recentemente vem sendo mais estudada, especialmente em atletas. Existe uma clara associação entre a massa muscular obtida com exercícios físicos regulares, e densidade mineral óssea em mulheres jovens (Snow-Harter, 1990), como também a atividade física exercida antes da puberdade interfere na densidade mineral óssea avaliada na vida adulta em ginastas do sexo feminino (Bass et al., 1998).

Em jogadores de tênis, apenas os ossos do membro dominante demonstram aumento significativo na densidade mineral óssea (Jones et al., 1997), e, em dançarinas e ginastas, como também em jogadores de “hockey”, maiores incrementos na massa óssea ocorrem nos membros inferiores, sendo mais evidente nas porções distais (Nordstrom et al., 1998; Nickols-Richardson et al., 1999).

Adolescentes do sexo feminino, que iniciam atividades físicas regulares antes da menarca, apresentam melhores benefícios em termos de ganho de massa óssea, em comparação com as meninas que iniciam após a menarca (Kannus et al., 1995).

Por outro lado, nos estados de convívio com a ausência da força da gravidade, como ocorre nos vôos espaciais prolongados, a perda óssea ocorre independentemente da ingestão de cálcio (Smith et al., 1998).

Estudos prospectivos têm demonstrado que a atividade física durante a infância contribui de forma significativa para o acúmulo de massa óssea e conseqüentemente o seu pico no final da adolescência (Slemenda et al., 1991; Cooper et al., 1995).

Ainda existem controvérsias com relação o real benefício da atividade física regular no esqueleto dos adultos não atletas, como ocorre em atletas e nas crianças e adolescentes, e isto se deve ao

fato de não haver uniformidade entre os estudos na maneira de quantificar-se o grau de atividade física .

Estudos controlados têm mostrado efeitos modestos porém significativos na massa óssea, em mulheres pré e pós-menopausa, de vários tipos de programa de exercícios desde aqueles com predominância de levantamento de pesos, até aqueles que envolvem exercícios aeróbicos (Gleeson et al., 1990; Friedlander et al., 1995; Lohman et al., 1995).

Em indivíduos idosos, a importância maior da recomendação de atividades físicas regulares reside na prevenção de quedas através da obtenção de uma maior massa muscular. Vale salientar que a aderência do paciente idoso a prática regular de exercícios físicos ainda é pequena, ficando abaixo de 30% (Marcus, 1999).

Em vista disso é que procuramos verificar a prevalência de osteoporose de acordo com a prática de exercícios físicos.

1.4.4- Drogas usadas para doenças não ósseas que afetam positivamente a massa óssea

Os diuréticos tiazídicos reduzem a excreção urinária de cálcio, e seu uso tem sido associado a aumento da massa óssea, embora os dados em relação à prevenção de fraturas não sejam uniformes. Por outro lado recentemente alguns defeitos genéticos no co-transportador sódio-cloro tubular renal (NCCT) têm relacionado hipocalciúria, hipotensão arterial e maior densidade mineral óssea, como também hipertensão arterial, hipercalciúria e diminuição da massa óssea (Cruz, 2001).

Alguns estudos relatam uma menor incidência de fraturas de colo do fêmur em pacientes usuários regulares de tiazídicos, comparando-se com os que não usam, principalmente em indivíduos idosos (La Croix et al., 1990).

Os efeitos dos inibidores da hidroximetil-glutaril-coenzima A redutase (Estatinas), começaram a serem observados à medida que se identificaram os mecanismos de ação dos bisfosfonatos na prenilação de proteínas G (Ras e Rho) envolvidas na síntese do colesterol (Luckman et al., 1998). Tal prenilação ocorre em uma etapa posterior ao bloqueio da HMGCoA-r pelas estatinas, sendo, portanto passível de bloqueio com estas drogas (figura 1.3). Por outro lado, a administração de estatinas em ratos induz a um aumento significativo da formação óssea (Whang et al., 2000; Wilkie et al., 2000).

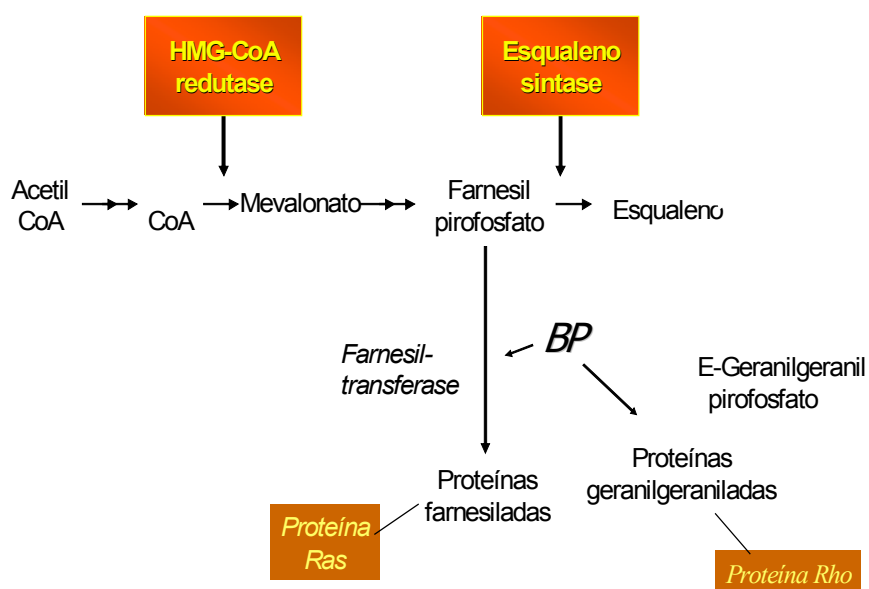
Esses dados reforçam a idéia que as estatinas inibem a reabsorção e aumentam a formação óssea, contudo os estudos relacionando-as a redução do risco de fraturas são conflitantes (Bauer et al., 1999; La Croix et al., 2000; Van Staa et al., 2001)

Em um estudo realizado em homens idosos veteranos (média de idade de 69 anos) em New Jersey, Estados Unidos, foi demonstrado uma associação positiva entre o uso de inibidores da

angiotensina convertase (IECA) e ganho de massa óssea em coluna lombar quando comparados aos indivíduos que não usavam a droga (Zimering et al., 2001). O mecanismo desta atenuação da perda óssea atribuída aos IECA ainda é desconhecido, porém estes compostos pertencem a uma classe de drogas que, como as estatinas, têm se mostrado exercer efeitos além daqueles que beneficiam o sistema cardiovascular (HOPE investigators, 2000).

Figura 1.3-Biosíntese do Colesterol como substrato para a ação das estatinas e dos bisfosfonatos (BP)

(Luckman et al., 1998)



Portanto, como justificativa deste estudo, enfatizamos a necessidade de um melhor conhecimento sobre a epidemiologia da osteoporose em nosso meio, particularmente com relação à deficiência de vitamina D e fraturas vertebrais. É relevante também ampliarmos e disponibilizarmos informações sobre a ingestão de cálcio cujos componentes principais são o leite e derivados.

Isso se torna importante à medida que como identificado na revisão bibliográfica, os países desenvolvidos, ao contrário do Brasil, apresentam uma abundância de informações epidemiológicas sobre os vários aspectos da osteoporose, os quais têm importância fundamental na orientação das formulações de políticas de saúde pública.

Em vista disto, este estudo visa responder as seguintes questões: a) Qual a prevalência de osteoporose em mulheres na pós-menopausa que são atendidas para avaliação médica rotineira? b) Qual a prevalência de baixa ingestão de cálcio, deficiência de vitamina D, e fraturas vertebrais nestas pacientes? Qual a relação da osteoporose com a prática de exercícios físicos, e com o uso de medicamentos com o potencial de proteção da massa óssea?

OBJETIVOS

2- OBJETIVOS:

2.1- Verificar a prevalência de osteoporose e fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa, com idade acima de 50 anos, atendidas em ambulatório para avaliação médica rotineira .

2.2- Verificar a prevalência de baixa ingestão de cálcio e deficiência de vitamina D.

2.3- Verificar a prevalência de osteoporose relacionada à deficiência de vitamina D.

2.4- Relacionar a osteoporose com a renda familiar, a prática de exercícios físicos, e com o uso de medicamentos com o potencial protetor da massa óssea.

2.5- Verificar a utilização de drogas clássicas, como os bisfosfonatos e os estrógenos, no tratamento da osteoporose.

SUJEITOS E MÉTODOS

3- SUJEITOS E MÉTODOS:

3.1- Tipo de estudo, local e população

Em consonância com os objetivos desenvolvemos um estudo epidemiológico visando determinar a prevalência de osteoporose em mulheres na pós-menopausa, com idade acima de 50 anos, atendidas em ambulatório para avaliação médica rotineira.

Foram estudadas 627 mulheres com idade acima de 50 anos, de demanda espontânea da clínica ambulatorial da Unidade de Endocrinologia do Hospital Agamenon Magalhães, SUS-PE e do Centro de Osteoporose de Pernambuco, que compareceram para avaliação médica rotineira no período de Maio de 1999 a Novembro de 2000. Estas pacientes eram provenientes da cidade do Recife e região metropolitana. Os critérios de inclusão foram preenchidos por 627 pacientes. Todas as pacientes foram analisadas para verificação da prevalência de osteoporose e baixa ingestão de cálcio, e destas, 91 pacientes foram analisadas para deficiência de vitamina D, e 174 para prevalência de fraturas. Estes números seriam adequados se considerássemos cálculo amostral.

Foram utilizados como critérios de exclusão: pacientes em uso de drogas que sabidamente levam a perda óssea, como glicocorticóides e anticonvulsivantes, ou que apresentavam doenças que afetam o metabolismo ósseo contribuindo para osteoporose, como mieloma múltiplo, doenças renais ou hepáticas, doenças malabsortivas, doença de Paget, hiperparatireoidismo primário, hipo ou hipertireoidismo descontrolados.

As mulheres foram consideradas na pós-menopausa quando apresentavam amenorréia de, pelo menos, 12 meses e nas pacientes sem útero dosagem de FSH sérico basal maior que 20 U/L (+ 2DP da média para mulheres na pré-menopausa)

3.2- Procedimentos

3.2.1- Determinação da densidade mineral óssea

A densidade mineral óssea foi determinada pelo sistema DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) em equipamento DPX-L (Lunar Corporation, Madison, Wisconsin, EUA) em vários sítios esqueléticos como: coluna lombar de L2 a L4 antero-posterior, e fêmur proximal incluindo o colo do fêmur, triângulo de Ward, e trocanter, expressando os resultados em g/cm², escore t.

O erro de precisão in vivo do equipamento utilizado no estudo expresso em coeficiente de variação percentual (%CV = desvio padrão ÷ média de BMD de repetidas determinações) é de 0.9% para coluna lombar em AP, 1.2% para o colo do fêmur, 1.7% para o trocanter, e 2% para o triângulo de Ward. O pico de massa óssea é obtido através de determinações da densidade mineral óssea em indivíduos normais antes dos 36 anos de idade, e o escore T calculado de acordo com a seguinte fórmula (figura 1.4):

Figura 1.4- Fórmula para cálculo do escore t :

$$\frac{DMO_{(p)} - DMO_{(j)}}{DP}$$

DMO(p) : densidade mineral óssea do paciente

DMO(j): densidade mineral óssea média para o adulto jovem normal

DP: desvio-padrão da população de referência.

3.2.2- Determinação da vitamina D

A 25-hidroxivitamina D foi determinada no soro, por radioimunoensaio (DiaSorin Inc., Stillwater, E.U.A.), o qual consiste em basicamente duas etapas. A primeira envolve a rápida extração da 25-hidroxivitamina D e outros metabólitos do soro utilizando-se acetonitrila. O método de radioimunoensaio baseia-se na utilização de anticorpo específico para 25OH-D. Cada amostra de soro é incubada juntamente com o anticorpo e o radiotraçador por 90 minutos a uma temperatura de 20-25 graus centígrados. A fase de separação é completada após 20 minutos de incubação com um complexo precipitante, a mesma temperatura. Em seguida uma solução tampão fosfato-gelatina é adicionada antes da centrifugação e decantação. Cada tubo é então analisado, utilizando-se um contador de cintilação gama (Gama C-12, DPC, Los Angeles, E.U.A.). A sensibilidade do ensaio, definida como o valor mais baixo diferente de zero, é de 1.5 ng/ml, e o coeficiente de variação interensaio é de 5%. Em nosso laboratório os valores referenciais para mulheres saudáveis na pré-menopausa se situam entre 10.3 a 59.2 ng/ml, com uma mediana de 22.8 ng/ml.

3.2.3- Avaliação radiológica

As radiografias foram realizadas na coluna torácica e lombar, com os filmes centrados, e direção do raio, em T7 e L2 respectivamente. Ambas foram obtidas com o paciente na posição lateral esquerda, adicionando-se a técnica de inspiração para aquelas relacionadas à coluna torácica.

A morfometria vertebral foi obtida utilizando-se um cursor translúcido para a marcação de cada corpo vertebral em 6 pontos: dois anteriores, dois médios e dois posteriores. Foram utilizados os critérios adotados mundialmente para a definição de fraturas morfométricas (Genant, et al, 1988, 1993; Black D, et al, 1999) , pela medida da altura anterior, média e posterior dos corpos vertebrais de T4 a L5 (figura 5):

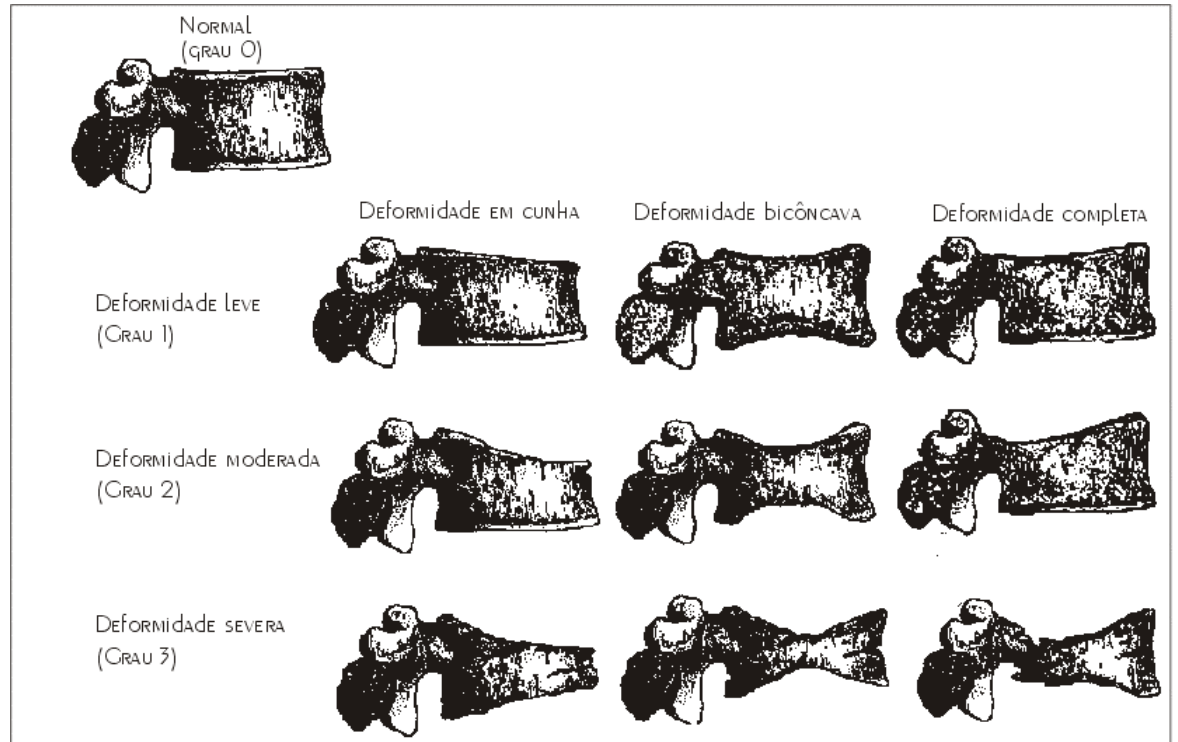
Grau I : “Leve” fratura de compressão com diminuição da altura anterior de mais de 20%, e menor que 25%.

Grau II: “Moderada” fratura de compressão com diminuição da altura anterior de mais de 25%, e menos de 40%, ou deformidade entre 20 e 25% atingindo a altura posterior ou média.

Grau III: “Severa” fratura de compressão com intensa deformidade e perda de volume ou área projetada, de mais de 40% relativo à vértebra adjacente não fraturada.

Figura – 1.5

Classificação das deformidades vertebrais



(Black, 1999)

(Genant, 1993)

3.3- Instrumento e variáveis

O principal instrumento para coleta dos dados foi um questionário previamente elaborado (anexo 1), no qual fatores de risco para osteoporose foram obtidos, como história progressiva de fraturas, história materna de fraturas de colo do fêmur, frequência e quantidade de exercícios físicos, e fumo.

As pacientes da amostra também foram avaliadas clinicamente e dados como tempo de menopausa e peso e altura, para cálculo do Índice de Massa Corpórea, foram obtidos. Este questionário está estruturado para observar a ingestão diária de cálcio através do relato do consumo de alimentos ricos em cálcio. A ingestão de cálcio foi determinada a partir das respostas sobre a ingestão de leite e derivados e suplementação de cálcio (Harris SS et al, 2000). Uma porção de 240 ml de leite ou iogurte corresponde a 300 mg de cálcio elementar. Uma porção de 50g de queijo corresponde a 150mg de cálcio elementar. A ingestão total de cálcio foi definida como baixa (menos de 2 porções por dia de derivados do leite sem suplementação de cálcio - < 600mg/ dia), Intermediária (2 ou mais porções de derivados do leite ao dia, sem suplementação - 600 a 1000 mg / dia), alta (suplementação de cálcio diária e consumo de derivados do leite - > 1000 mg/dia). Não foram consideradas as informações coletadas sobre as fontes de cálcio dos alimentos não lácteos.

A distribuição dos medicamentos utilizados pelas pacientes, com potencial protetor da massa óssea foi verificada, assim como sua relação com a osteoporose. Estes medicamentos eram: estatinas, diuréticos tiazídicos, inibidores da enzima conversora da angiotensina. Além destes, a utilização de drogas consideradas clássicas para o tratamento da osteoporose como os bisfosfonatos e os estrógenos, também foi verificada.

Os antidepressivos foram relacionados não por afetarem diretamente a massa óssea, mas sim por conta da possível relação entre depressão e osteoporose. A frequência de utilização da L-tiroxina foi verificada, porém os pacientes com hipotireoidismo ou hipertireoidismo descontrolados foram excluídos.

3.4- Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o apoio do laboratório de métodos quantitativos do Núcleo de Estudos em Saúde Coletiva, do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães.

As razões de prevalência, (e respectivos intervalos de confiança de 95%) para osteoporose, deficiência de vitamina D, e fraturas vertebrais foram comparadas entre os vários grupos etários através do teste do X^2 / Mantel-Haenszel . A comparação, entre as variáveis nas pacientes com e sem osteoporose, com e sem fraturas vertebrais, e com e sem deficiência de vitamina D foram feitas através de análise de variância (ANOVA) , utilizando-se o teste de Wilcoxon para duas amostras. Foi considerado significativo um valor de p menor que 0.05.

RESULTADOS

4-RESULTADOS:

4.1-Características gerais da amostra

O quadro 4.1 mostra as principais características gerais da amostra considerando as 627 pacientes estudadas. A média de idade foi de 63.9 ± 8.3 anos, tempo de menopausa 16.2 ± 8.6 anos, e o índice de massa corpórea 26.6 ± 4.3 Kg/m². Duzentos e vinte sete de 627 pacientes tinham sido hysterectomizadas (36.6%), e conseqüentemente 399 tinham útero . Quarenta e nove de 627 pacientes eram fumantes (7.8%), 102 / 627 tinham passado de fraturas quando jovens (16.2%). Quarenta e dois pacientes de 627 tinham história materna de fratura de colo do fêmur (6.7%). A média da densidade mineral óssea em coluna lombar foi de 1.000 ± 0.179 g /cm² (escore t : -1.65), e no colo do fêmur 0.801 ± 0.157 g/cm² (escore t: -1.48).

Quadro 4.1- Características da população estudada
(627 mulheres pós-menopausa)

Idade	63.9 ± 8.3 anos
Tempo de menopausa	16.2 ± 8.6 anos
Índice de massa corpórea	26.6 ± 4.3 Kg/m ²
DMO (coluna lombar)	1.000 ± 0.179 g/cm ² escore t: -1.65
DMO (colo do fêmur)	0.801 ± 0.157 g/cm ² escore t: -1.48
Histerectomia	227 (36.6%)
Fumantes	49 (7.8%)
Passado de fraturas	102 (16.2%)
História familiar de fraturas	42 (6.7%)

4.2- Prevalência de osteoporose

A prevalência de osteoporose foi de 28.8%, IC 95%= 25.8-33.0 (181/627 pacientes) na coluna lombar e de 18.8%, IC 95%=15.8-22.1 (118/627 pacientes) no colo do fêmur (quadro 4.2). A prevalência de osteopenia foi de 42%, IC 95%= 38.2-46.1 (264/627 pacientes) em coluna lombar e 52%, IC 95%= 48.2-56.1 (327/627 pacientes) em colo do fêmur (Quadro 4.2).

Quadro 4.2-Prevalência de osteoporose e osteopenia por grupo etário

Prevalência Idade	Osteoporose (CL)	Osteoporose (CF)	Osteopenia (CL)	Osteopenia (CF)
Toda amostra : % (IC 95%)	28.8 (25.8-33)	18.8 (15.8-22.1)	42.0 (38.2-46.1)	52.0 (48.2-56)
50-59 anos (%) (IC 95%)	15.8 (11.2-21.4)	5.1 (2.6-9)	38.1 (31.6-45)	46.5 (39.7-56.4)
60-69 anos (%) (IC 95%)	33.2 (27.4-39.4)	17.4 (12.9-22.7)	43.7 (37.4-50.2)	58.2 (51.9-64.5)
70-79 anos (%) (IC 95%)	38.3 (30.2-46.9)	34.0 (26.3-42.5)	44.6 (36.3-53.3)	53.1 (44.6-61.6)
> 80 anos (%)	54.5 (32.2-75.6)	72.7 (49.8-89.3)	36.8 (17.2-59.3)	27.2 (10.7-50.2)

CL:Coluna lombar; CF:Colo do fêmur

Cento e duas pacientes, de 627, relataram fraturas traumáticas quando jovens, e destas 39 (38.2%) e 36 (35.3%) tinham osteoporose e osteopenia respectivamente na coluna lombar, e 33 (32.3%) e 49 (48%) tinham osteoporose e osteopenia respectivamente em colo do fêmur (quadro 4.3). A prevalência de osteoporose nas pacientes sem história pregressa de fraturas foi de 27.4% na coluna lombar e 16.9% no colo do fêmur. A diferença entre as razões de prevalência de osteoporose das pacientes que apresentaram fraturas clínicas quando jovens, comparando-se com as que não apresentaram, foi estatisticamente significativa tanto para coluna lombar (RP= 1.4, IC 95%= 1.1-1.8; $p < 0.05$), quanto para o colo do fêmur (RP= 1.9, IC 95%= 1.4-2.7; $p < 0.001$) [gráfico 4.1]. Os locais de fraturas relatados corresponderam, em 87% dos casos, à ossos longos dos membros superiores e inferiores (gráfico 4.2))

**Quadro 4.3-Prevalência de osteoporose e
osteopenia de acordo com a história de
fraturas**

História de fraturas	Osteoporose		Osteopenia	
	CL	CF	CL	CF
Passado de fraturas (%)	38,2	32.4	35.3	48.0
História materna de fraturas (%)	33.3	23.8	42	57.1

CL: Coluna lombar; CF: Colo do fêmur

Gráfico 4.1-Prevalência de Osteoporose em coluna lombar (*) e colo do fêmur (*), de acordo com a história pessoal de fraturas quando jovem

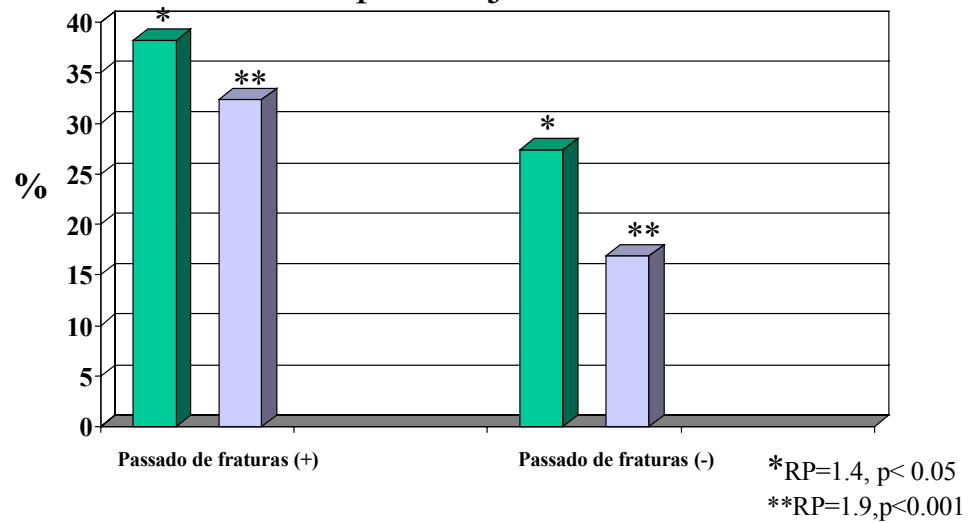
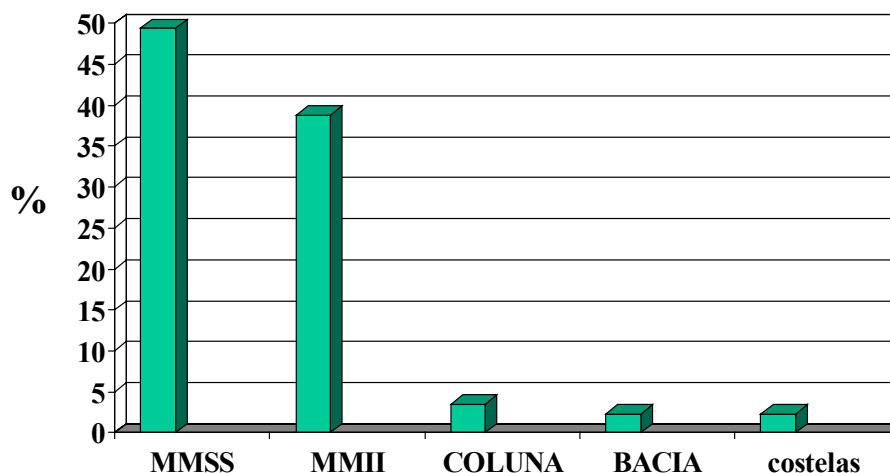


Gráfico 4.2- Percentual de pacientes com fraturas traumáticas ocorridas na juventude*, de acordo com o local acometido

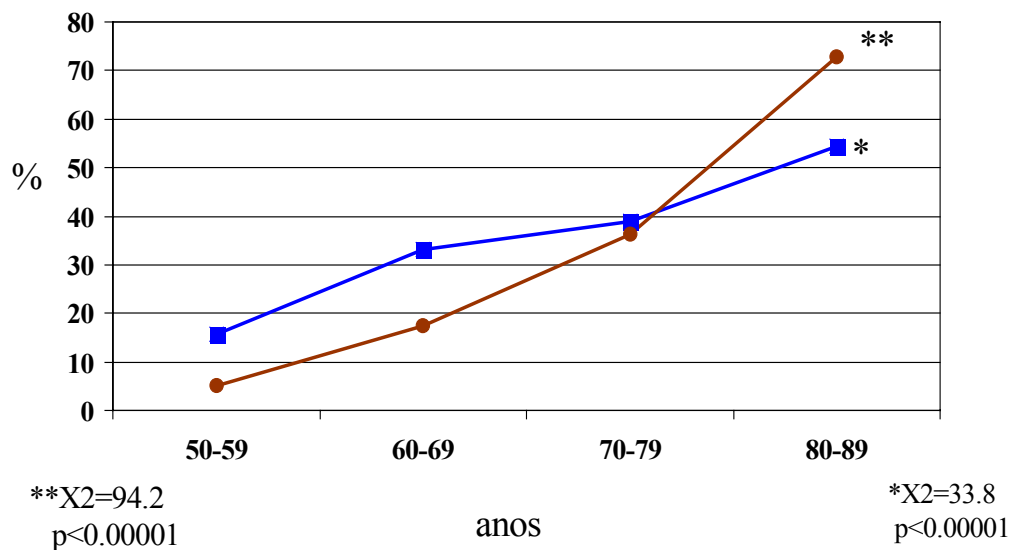


*dados de 85 pacientes que relataram o local acometido

Considerando-se as várias faixas de idade a prevalência de osteoporose na coluna lombar foi de 15.8%; IC 95%= 11.2-21.4 (34 de 215 pacientes) na faixa entre 50 e 59 anos, e de 5.1%; IC 95%=2.6-9.0 (11 de 215 pacientes) no colo do fêmur. Osteopenia foi observada em 82/215 pacientes (38.1%; IC 95%=31.6-45) na coluna lombar, e em 100/215 pacientes no colo do fêmur (46.5%; IC 95%=39.7-53.4). Entre as 247 pacientes na faixa entre 60 a 69 anos 82/247 (33.2%; IC 95%=27.4-39.4) tinham osteoporose na coluna lombar e 43/247 (17.4%; IC 95%=12.9-22.7) no colo do fêmur. Osteopenia foi observada em 108/247 pacientes (43.7%; IC 95%=37.4-50.2) na coluna lombar e em 144/247 (58.2%; IC 95%=51.9-64.5) no colo do fêmur. De 141 pacientes entre 70 e 79 anos de idade, osteoporose ocorreu em 54/141 (38.2%; IC

95%=30.2-46.9) na coluna lombar e em 48/141 (34%; IC 95%=26.3-42.5) no colo do fêmur. Osteopenia ocorreu em 63/141 (44.6%; IC 95%=36.3-53.3) na coluna lombar, e em 75/141 (53.1%; IC 95%=44.6-61.6) no colo do fêmur. Apenas 22 pacientes situavam-se na faixa etária com mais de 80 anos. Doze, de 22, (54.5%; IC 95%=32.2-75.6) tinham osteoporose na coluna lombar e 16/22 (72.7%; IC 95%=49.8-89.3) no colo do fêmur, ao passo que 8/22 (36.3%; IC 95%=17.2-59.3) tinham osteopenia na coluna lombar e 6/22 (27.2%; IC 95%=10.7-50.2) no colo do fêmur (gráfico 4.3).

Gráfico 4.3-Prevalência de osteoporose na coluna lombar (*) e no colo do fêmur (*) de acordo com o grupo etário, em toda a amostra



Nas pacientes com historia materna de fratura de colo do fêmur a prevalência de osteoporose foi de 33.3% e 23.8% em coluna lombar e no colo do fêmur respectivamente. Nas pacientes que não relataram história de fraturas maternas de colo do fêmur a prevalência de osteoporose foi de 28.9% em coluna lombar e 19.0% no colo do fêmur. As diferenças não foram estatisticamente significativas.

4.3- Exercícios físicos e tipos de atividades físicas praticadas regularmente

O quadro 4.3 ilustra o número de pacientes que praticavam exercícios físicos, de acordo com o tipo e intensidade. Desta forma 240 de 627 (38.2%; IC 95%=34.5-42.2) das pacientes estudadas se exercitavam regularmente, sendo que 78% (187/240) e 30% do total (187/627), faziam caminhadas. Das pacientes que caminhavam, 90% (169/187) o faziam de 3 a 7 vezes por semana. Hidroginástica foi relatada por 59 pacientes, 24.6% (59/240) das que faziam exercícios, e 9.4% do total (59/627), sendo que 46/59 (78%) praticavam pelo menos 3 vezes por semana. Apenas 8 pacientes (3.3% das que referiam atividade física) praticavam corrida ou ginástica aeróbica.

Das 187 pacientes que referiam caminhadas regulares 56 (30%) tinham osteoporose em coluna lombar, e 81 (43.3%) osteopenia. Vinte e cinco, de 187, (13%) tinham osteoporose no colo do fêmur, e 82 (43.8%) osteopenia. Das 59 pacientes que referiam hidroginástica 14 (23.7%) tinham osteoporose na coluna lombar, e 25 (42.3%) osteopenia. Das 8 pacientes que referiam corrida ou ginástica aeróbica nenhuma apresentava osteoporose na coluna lombar, e apenas 2 (25%) no colo do fêmur.

A prevalência de osteoporose no colo do fêmur, foi significativamente menor nas pacientes que praticavam exercícios físicos, quando comparadas com as que não se exercitavam (15% vs 22%, RP= 1.46, IC 95%= 1.1-2.0; p=0.04) [Gráfico 4.4].

A prevalência de osteoporose no colo do fêmur, também foi significativamente menor nas pacientes que relatavam caminhadas, quando comparadas com as que não se exercitavam (13% vs 22%, RP= 1.65, IC 95%= 1.2-2.7; p=0.01) [Gráfico 4.4].

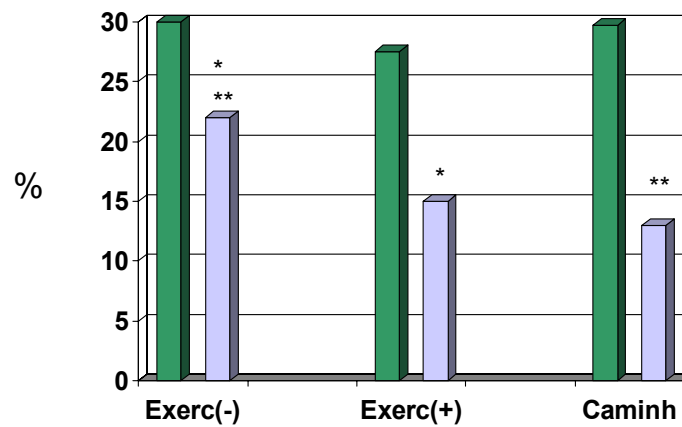
Não houve diferença significativa na prevalência de osteoporose na coluna lombar, entre as pacientes que praticavam exercícios físicos e aquelas que não se exercitavam (30% vs 27.9%).

Quadro 4.3- Prevalência De Osteoporose De Acordo Com a Prática De Exercícios Físicos

Prevalência / Atividade física	N (%)	Osteoporose CL (%)	Osteoporose CF (%)
Exercícios Físicos em geral	240 (38.2)	27.5	15.3
Caminhadas	187 (78)	30	13
Hidroginástica	59 (24.6)	23.7	20.3
Aeróbica	8 (3.3)	0	25

CL: Coluna lombar; CF: Colo do fêmur

Gráfico 4.4- Prevalência de osteoporose, na coluna lombar (*) e no colo do fêmur (*) de acordo com a prática de exercícios físicos



* RP= 1.46; p=0.04

** RP= 1.65; p=0.01

4.4- Renda familiar

A renda familiar foi estudada em 86 pacientes, sendo que 23/86 pacientes (26.7%) apresentavam renda até 5 salários mínimos, 16 pacientes (18.6%) entre 5 e 10 salários mínimos, e 47 pacientes (54.6%) apresentavam renda familiar acima de 10 salários mínimos (quadro 4.4). Portanto, 39 pacientes (45.3%) relatavam renda familiar abaixo de 10 salários mínimos. A prevalência de osteoporose na coluna lombar nas pacientes com renda até 2 salários mínimos foi de 46.6 % (7/15). Nestas pacientes, 33% (5/15) tinham osteoporose e 33% (5/15) tinham osteopenia no colo do fêmur. No grupo com renda familiar acima de 10 salários mínimos 21.2% (10/47) tinham osteoporose e 57.4% (26/47) tinham osteopenia no colo do fêmur. Apenas 15 pacientes relataram renda até 2 salários mínimos. A prevalência de osteoporose em coluna lombar nas pacientes com renda familiar abaixo de 10 salários mínimos foi de 61% (24/39) na coluna lombar, e esta diferença foi estatisticamente significativa (RP= 1.9, IC 95%= 1.1-3.4; p=0.02), quando comparadas as pacientes com renda superior a 10 salários mínimos que apresentaram uma prevalência de 27.7%(13/47) [quadro 4.4 e gráfico 4.5]. Nestas pacientes a prevalência de osteopenia na coluna lombar foi de 42.5% (20/47).

A prevalência de osteoporose, no colo do fêmur, não foi estatisticamente diferente em relação aos grupos com renda abaixo ou acima de 10 salários mínimos, ou seja 27%(10/39) nas pacientes com renda abaixo de 10 salários mínimos e 21.3%(10/47) nas pacientes com renda acima de 10 salários mínimos. Nas pacientes com renda familiar abaixo de 10 salários mínimos, osteopenia foi encontrado em 27.7% (11/39) na coluna lombar e em 50% (20/39) no colo do fêmur.

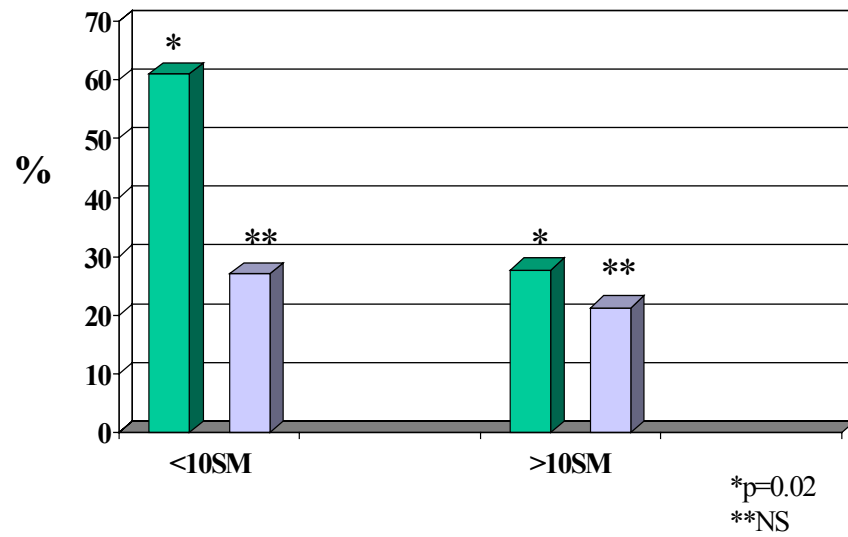
Quadro 4.4-Prevalência De Osteoporose De Acordo Com a Renda Familiar

Prevalência Renda	N	Osteoporose Coluna lombar	Osteoporose Colo do fêmur
< 10 salários mínimos	39	61 (*)	27(**)
>/= 10 salários Mínimos	47	27.7 (*)	21.3(**)

* RP= 1.9; p = 0.02

**RP=1.3; p=0.07

Gráfico 4.5-Prevalência de osteoporose em coluna lombar (*) e colo do fêmur (*), de acordo com a renda familiar



4.5- Ingestão de cálcio

Em 201/627 pacientes (32%; IC 95%=28.4-35.9) a ingestão de cálcio foi considerada baixa, e destes 54 (26.8%) tinham osteoporose em coluna lombar e 84 (41.8%) osteopenia, e 34 (16.9%) tinham osteoporose no colo do fêmur e 99 (49.2%) osteopenia (quadro 4.5). Nas pacientes, com renda familiar abaixo de 10 salários mínimos, a prevalência de baixa ingestão de cálcio foi de 58.9% (23/39). Nas pacientes, com renda familiar menor que 5 salários mínimos 65.2% (15 de 23) tinham baixa ingestão de cálcio, e apenas 2 pacientes (8.6%) tinham ingestão considerada alta. Nas pacientes com renda familiar entre 5 e 10 salários mínimos ingestão baixa de cálcio foi relatada em 32.3% (5 de 16), sendo que também apenas duas pacientes relataram ingestão alta. Nas pacientes com renda familiar acima de 10 salários mínimos, apenas quatro, de 47 pacientes (8.5%), relataram ingestão baixa, sendo que 19 relataram ingestão intermediária (40.5%) e 24 relataram ingestão alta (51%). Portanto as pacientes com menor renda familiar apresentaram uma maior prevalência de osteoporose relacionada a uma baixa ingestão de cálcio.

Duzentos e vinte e cinco pacientes (35.9%; IC 95%=32.1-39.8) apresentaram ingestão (de cálcio) intermediária, 57 (22.3%) tinham osteoporose em coluna lombar e 88 (39.4%) osteopenia, e 39 (17.3%) tinham osteoporose em colo do fêmur e 107 (47.5%) osteopenia.

Em 201(32.1%; IC 95%=28.4-35.9) pacientes a ingestão de cálcio foi considerada alta e destas 191 (95%) faziam suplementação de cálcio oral. Nestas pacientes a prevalência de osteoporose foi de 35.8% em coluna lombar, sendo que 45.2% tinham osteopenia. A prevalência de osteoporose, no colo do fêmur, foi de 23.8% e de osteopenia 60% (121 pacientes) [quadro 4.5].

A prevalência de baixa ingestão de cálcio foi significativamente maior nas pacientes de menor renda (RP=6.0, IC 95%=2.3-16.2; $p < 0.0001$) [quadro 4.6].

Quadro 4.5- Prevalência de osteoporose de acordo com a ingestão de cálcio

Ingestão de cálcio	N (%)	Osteoporose CL (%)	Osteoporose CF (%)
< 600 mg/dia	201 (32)	26.8	16.9
600-1000 mg/dia	225 (35.8)	22.3	17.3
>1000 mg/dia	201 (32)*	35.8	23.8

*95% em suplementação de cálcio

CL: Coluna lombar; CF: Colo do fêmur

Quadro 4.6- Ingestão de cálcio de acordo com a renda familiar

Renda \ Ingestão de cálcio	< 10 salários mínimos n = 39	>= 10 salários mínimos n = 47
< 600 mg / dia	51.2 % (*)	8.5 % (*)
600 – 1000 mg / dia	43.6 %	40.5 %
> 1000 mg / dia	5.2 %	51 %

(*) RP=6.0, p<0.0001

4.6-Distribuição dos pacientes de acordo com o uso de antidepressivos, diuréticos tiazídicos, inibidores da enzima conversora da angiotensina, estatinas, L-Tiroxina, bisfosfonatos, e estrogênios

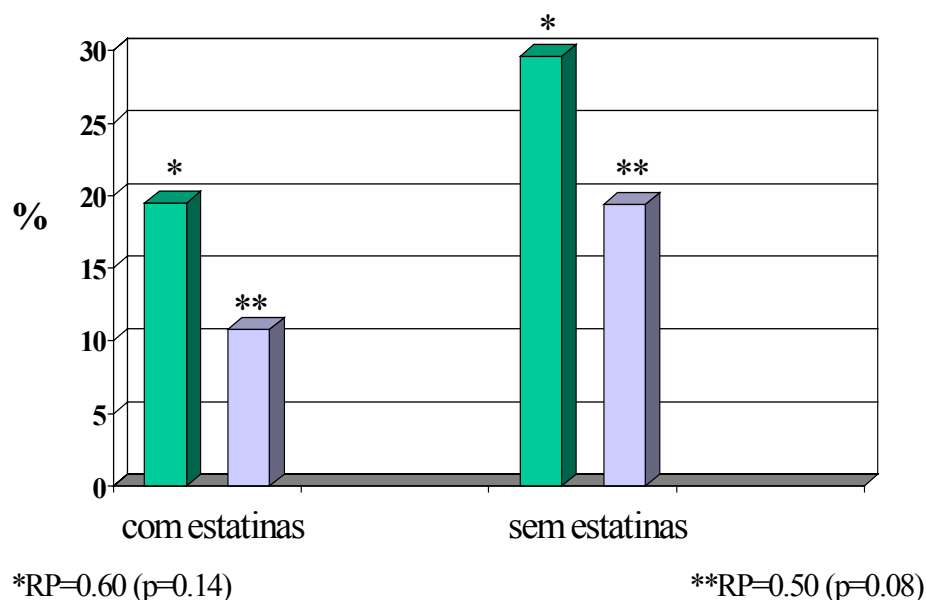
Quarenta e nove pacientes, de 627 (7.8%) usavam antidepressivos, 53/627 (8.5%) usavam inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), 46/627 (7.6%) usavam estatinas, 95/627 (15.1%) usavam L-tiroxina, 84/627 (13.3%) usavam diuréticos tiazídicos, 83/627 (13.2%) usavam bisfosfonatos, e 130/627 (20.7%) estavam em terapia de reposição estrogênica. A prevalência de osteoporose em coluna lombar foi de 34.6% nas que usavam antidepressivos, 30.1% nas que usavam IECA, 19.5% nas que usavam estatinas (gráfico 4.6), 27.3% nas que usavam l-tiroxina, 32.1% nas que usavam tiazidicos, 48.1% nas que usavam bisfosfonatos, 11.5% nas que estavam em reposição estrogênica (quadro 4.7) No colo do fêmur a prevalência de osteoporose foi de 24.5% nas pacientes que usavam antidepressivos, 20.7% nas que usavam inibidores da (IECA), 10.8% nas que usavam estatinas, 14.7% nas que usavam L-tiroxina, 23.8% nas que usavam diuréticos tiazídicos, 40.9% nas que usavam bisfosfonatos, e 4.6% nas que usavam terapia de reposição estrogênica.

Quadro 4.7- Prevalência de osteoporose de acordo
como uso regular de medicamentos

Uso de medicamentos	N(%)	Osteoporose CL(%)	Osteoporose CF(%)
Antidepressivos	49 (7.8)	34.6	24.5
Inib. da ECA	53 (8.5)	30.1	20.7
Estatinas	46 (7.6)	19.5	10.8
L-T4	95 (15.1)	27.3	14.7
Tiazídicos	84 (13.3)	32.1	23.8
Bisfosfonatos	83 (13.2)	48.1	40.9
Reposição estrogênica	130 (20.7)	11.5	4.6

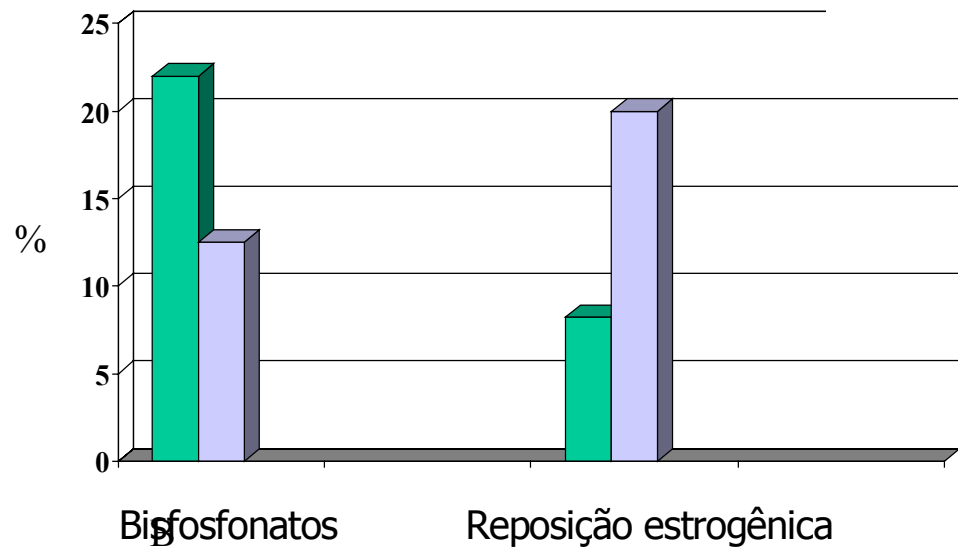
CL: Coluna lombar; CF: Colo do fêmur

Gráfico 4.6- Prevalência de osteoporose em coluna lombar (*) e colo do fêmur (*) de acordo com o uso de estatinas



Das 181/627 pacientes com osteoporose na coluna lombar, apenas 22% estavam em tratamento com bisfosfonatos e 8.2% estavam em reposição estrogênica, ou seja apenas 30.3% estavam em tratamento para osteoporose (tabela 4.7). Das 264/627 pacientes com osteopenia apenas 12.5% usavam bisfosfonatos, e 20% estavam em reposição estrogênica, ou seja, apenas 32.5% estavam usando drogas sabidamente eficazes para prevenção (gráfico 4.7).

Gráfico 4.7- Uso regular de bisfosfonatos ou reposição estrogênica em 184 pacientes com osteoporose (*) e 264 pacientes com osteopenia (*) na coluna lombar



4.7- Características das pacientes que determinaram as concentrações séricas de vitamina D

A média de idade das 91 pacientes que realizaram determinação sérica da 25-hidroxivitamina D (25OH-D) foi de 66.3 7.8 (média \pm desvios-padrão) anos , o índice de massa corpórea foi de 26.4 \pm 4.6 Kg/m², a densidade mineral óssea em coluna lombar foi de 0.952 \pm 0.172 g/cm² e em colo do fêmur 0.769 \pm 0.104 g/cm² (quadro 4.8). A média de 25OH-D sérica foi de 31.3 \pm 7.4 ng/ml, sendo que 24% (IC 95%= 15.8-34.3) tinham níveis abaixo de 20 ng/ml, 19.7% (IC 95%= 12.2-29.4) entre 20 e 25 ng/ml, e 56% (IC 95%= 45.2-66.4) acima de 25 ng/ml (quadro 4.9). Oito por cento das pacientes tinham deficiência significativa de vitamina D, ou seja níveis séricos de 25OH-D menores que 15 ng/ml. (grafico 4.8)

Quadro 4.8- Características das pacientes (n=91) que determinaram a 25OH-D no soro (média \pm DP: 31.3 \pm 7.4 ng/ml)

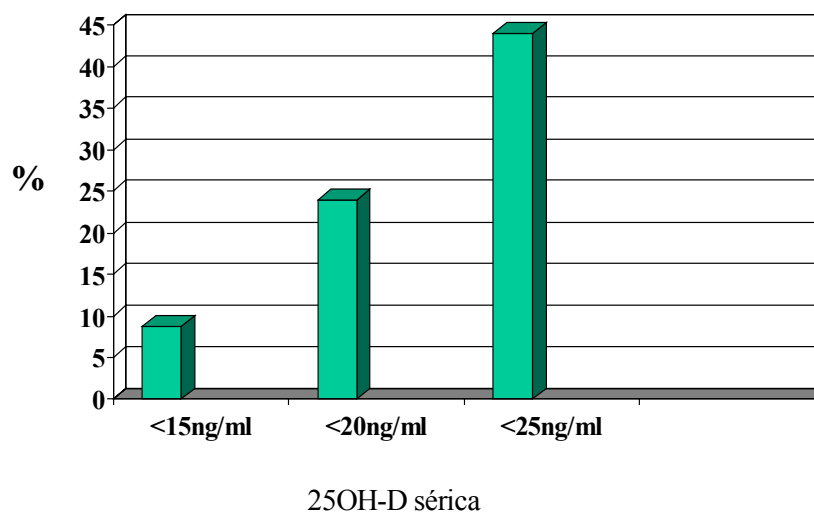
Características	Média \pm DP
Idade (anos)	66.3 \pm 7.8
IMC (Kg/m ²)	26.4 \pm 4.6
DMO-CL (g/cm ²)	0.952 \pm 0.172 (escore t: -1.73)
DMO-CF (g/cm ²)	0.769 \pm 0.104 (escore t: -1.56)

Quadro 4.9- Prevalência de deficiência /
insuficiência de vitamina D de acordo com diferentes
pontos de corte

< 20 ng /ml n(22)	24% (15.8-34.3)*
20 – 25 ng/ml n(18)	19.7% (12.2-29.4)*
>25 ng/ml n(51)	56% (45.2-66.4)*

*IC 95%

Gráfico 4.8- Prevalência de deficiência de vitamina D de acordo com diferentes pontos de corte



Considerando o ponto de corte de 25ng/ml para diferenciar as pacientes com deficiência de vitamina D (deficiência / insuficiência de vitamina D como níveis de 25OH-D menores que 25 ng /ml), encontramos diferenças estatisticamente significativas em comparação com as pacientes com níveis maiores que 25 ng/ml (quadro 4.10).

Quadro 4.10- Características dos pacientes de acordo com os níveis séricos de 25OH-D

Características 25OH-D sérica	< 25 ng/ml	>= 25 ng/ml	p
Idade (anos)	68.7 ± 8.8	64.7 ± 7.1	0.02
IMC (Kg/m ²)	26.7 ± 4.3	26.3 ± 4.8	0.6
Tempo de menopausa (anos)	21.0 ± 8.4	16.2 ± 8.4	0.01
DMO-CL (g/cm ²)	0.945 ± 0.183	0.957 ± 0.149	0.8
DMO-CF (g/cm ²)	0.738 ± 0.102	0.793 ± 0.115	0.03
PTH (pg/ml)	52.95 ± 14.5	39.7 ± 10.8	0.002

As pacientes com deficiência de vitamina D tinham idade mais elevada (68.7 ± 8.8 versus 64.7 ± 7.1 anos, $p=0.02$), tinham mais tempo de menopausa (21.0 ± 8.4 versus 16.2 ± 8.4 anos, $p=0.01$), menor densidade mineral óssea em colo do fêmur (0.738 ± 0.102 versus 0.793 ± 0.115 g/cm², $p=0.03$) [gráfico 4.9].

A média de paratormônio serico foi de 52.9 ± 14.5 pg/ml nas pacientes com níveis de 25OH-D abaixo de 25 ng/ml, e de 39.7 ± 7.8 pg/ml nas pacientes com níveis acima de 25 ng/ml, $p=0.002$ (gráfico 4.10).

O número de pacientes com ingestão baixa de cálcio foi maior nas pacientes com níveis de 25OH-D iguais ou maiores que 25ng/ml quando comparadas àquelas com níveis abaixo de 25ng/ml, embora a diferença não tenha sido estatisticamente

significativa (gráfico 4.11). Portanto a baixa ingestão de cálcio não foi um fator contribuinte para os maiores níveis de PTH nas pacientes com deficiência de vitamina D.

Gráfico 4.9-Densidade mineral óssea de acordo com os níveis de 25OH-D

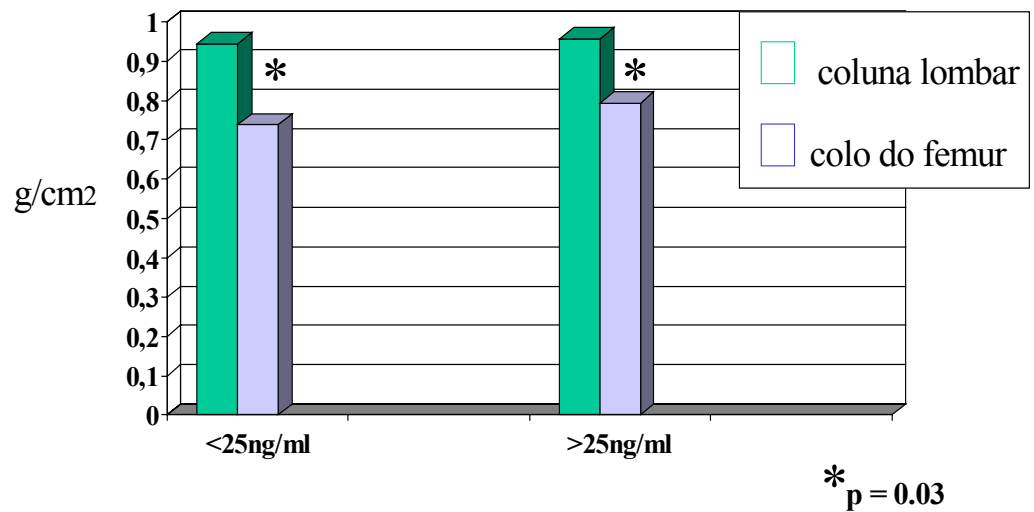
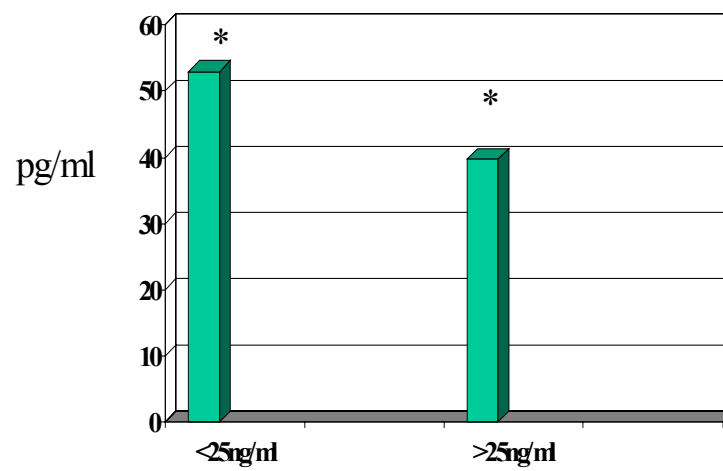
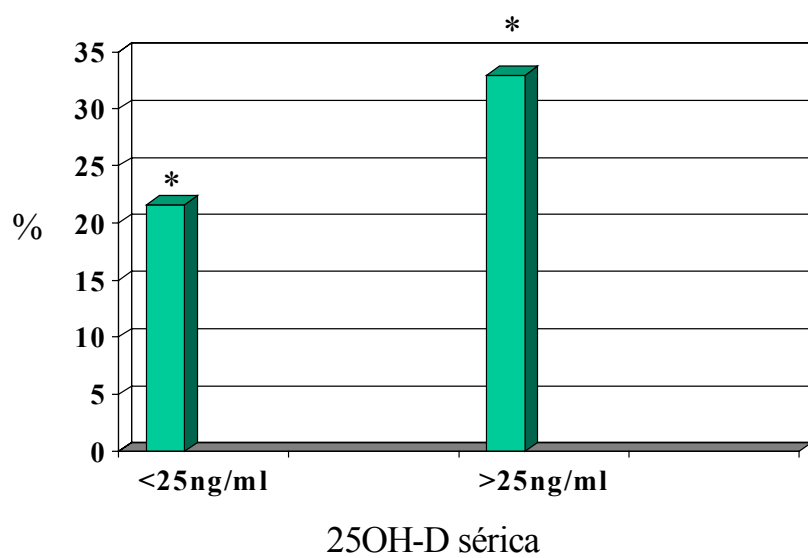


Gráfico 4.10-Níveis séricos de PTH ,de acordo com os níveis séricos De 25OH-D



* P = 0.002

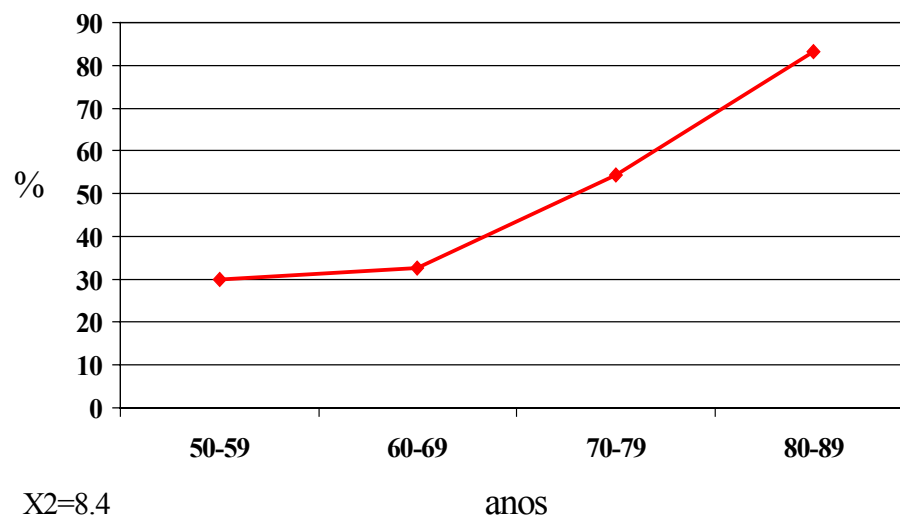
Gráfico 4.11- Percentual de pacientes com baixa ingestão de cálcio, de acordo com os níveis séricos de 25OH-D



4.8- Prevalência de deficiência de vitamina D, de acordo com os níveis séricos de 25 hidroxivitamina-D, por grupo etário

Considerando valores abaixo de 25 ng/ml como deficiência ou insuficiência de vitamina D, a prevalência foi de 43.4% (gráfico 4.7). Nas pacientes no grupo etário entre 50 e 59 anos, 25OH-D sérico foi determinado em 20 e 6 (30%) foram consideradas deficientes. No grupo etário entre 60 e 69 anos 32.5% (14 de 43) tinham deficiência de vitamina D, e no grupo etário entre 70 e 79 anos 54.5% (12 de 22). No grupo etário entre 80 e 89 anos, 83% (5/6) tinham deficiência de vitamina D (gráfico 4.12).

Gráfico 4.12- Prevalência de deficiência de vitamina D, por grupo etário



$\chi^2=8.4$
 $p=0.03$

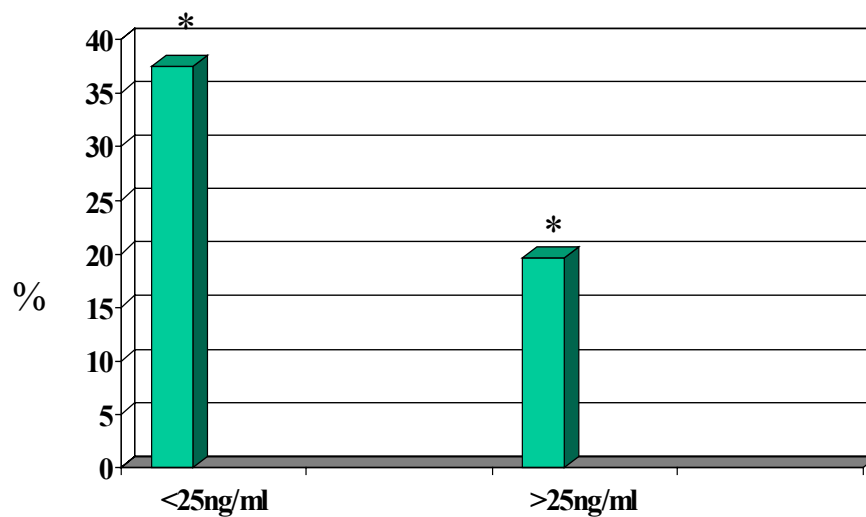
4.9- Densidade mineral óssea e prevalência de fraturas vertebrais, de acordo com os níveis séricos de 25-hidroxivitamina-D

Nas pacientes com deficiência de vitamina D 37.5% tinham fraturas (media de DMO 0.945 g/cm² em coluna lombar e 0.738 g/cm² em colo do fêmur) em contraste com 19.6% que tinham fraturas e não tinham deficiência de vitamina D (média de DMO 0.957g/cm² em coluna lombar e 0.793g/cm² em colo do fêmur) [gráfico 13]. Embora a prevalência de fraturas vertebrais foi maior nas pacientes com deficiência de vitamina D do que naquelas sem deficiência, a diferença não foi estatisticamente significativa (RP=1.9, IC 95%=1.0-3.8; p=0.059).

Por outro lado, nas pacientes com deficiência de vitamina D a prevalência de osteoporose foi de 46% na coluna lombar e 24.3% no colo do fêmur. Osteopenia foi encontrada em 33% na coluna lombar e 50% no colo do fêmur. Nas pacientes sem deficiência de vitamina D, a prevalência de osteoporose foi de 40.7% na coluna lombar e 22.2% no colo do fêmur, e estes valores, não foram estatisticamente diferentes daqueles encontrados nas pacientes com deficiência de vitamina D.

Nas pacientes, com renda familiar abaixo de 10 salários mínimos, a prevalência de deficiência de vitamina D foi de 41.6%, e de 44.6% nas pacientes com renda familiar acima de 10 salários mínimos. Estas diferenças também não foram estatisticamente significativas (gráfico 4.14).

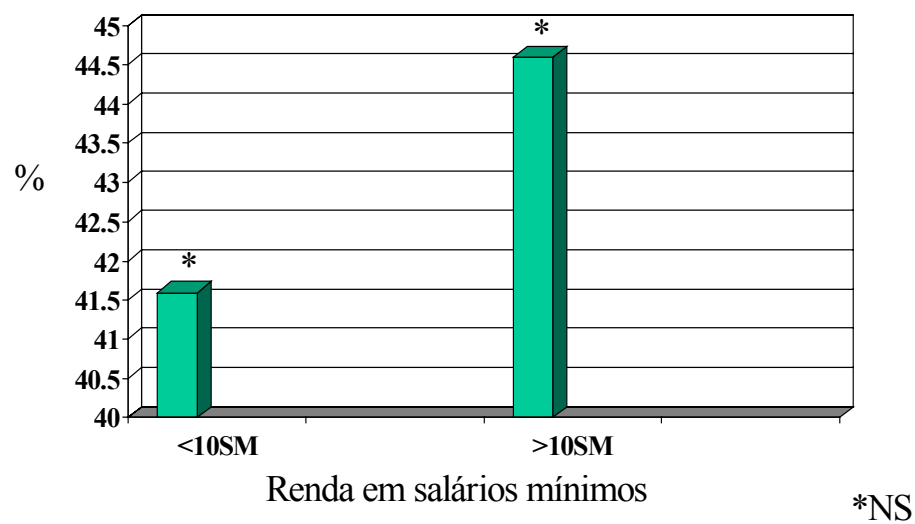
Gráfico 4.13- Prevalência de fraturas vertebrais, de acordo com os níveis séricos de 25OH-D, em 84 mulheres pós-menopausa



25OH-D sérica

*p=0.059(NS)

Gráfico 4.14- Prevalência de deficiência de vitamina D de acordo com a renda familiar



4.10- Características das pacientes avaliadas por radiografias de coluna vertebral

As características das 174 pacientes analisadas radiologicamente são mostradas no quadro 4.11. A média de idade e de tempo de menopausa (média \pm desvios-padrão) foi de 70.4 ± 8.6 e 22.3 ± 7.2 anos nas pacientes com fraturas vertebrais prevalentes respectivamente, e de 64.3 ± 7.5 e 16.4 ± 7.6 anos nas pacientes sem fraturas vertebrais prevalentes ($p < 0.001$ para idade e $p < 0.001$ para tempo de menopausa). A média de DMO, nas pacientes com fraturas vertebrais, foi de 0.903 ± 0.148 g/cm² em coluna lombar e 0.717 ± 0.114 g/cm² em colo do fêmur. A média de DMO, nas pacientes sem fraturas, foi de 1.014 ± 0.177 g / cm² em coluna lombar ($p < 0.0001$ em comparação com as pacientes que tinham fraturas) e 0.803 ± 0.121 g / cm² em colo do fêmur ($p < 0.0001$) [gráficos 4.15 e 4.16].

Quadro 4.11- Características de 174 pacientes que foram avaliadas com radiografias de coluna dorso-lombar, de acordo com a presença ou ausência de fraturas vertebrais

Características	Com fraturas	Sem fraturas	p
Idade (anos)	70.4±8.6	64.3±7.5	<0.0001
Tempo de menopausa (anos)	22.3±7.2	16.4±7.6	<0.0001
IMC (kg/m ²)	26.0±3.7	26.3±4.6	0.5
DMO-CL (g/cm ²)	0.903±0.148	1.014±0.177	<0.0001
DMO-CF (g/cm ²)	0.717±0.114	0.803±0.121	<0.0001

Gráfico 4.15- Densidade mineral óssea da coluna lombar (*) e do colo do fêmur (*) nas pacientes com e sem fraturas vertebrais prevalentes

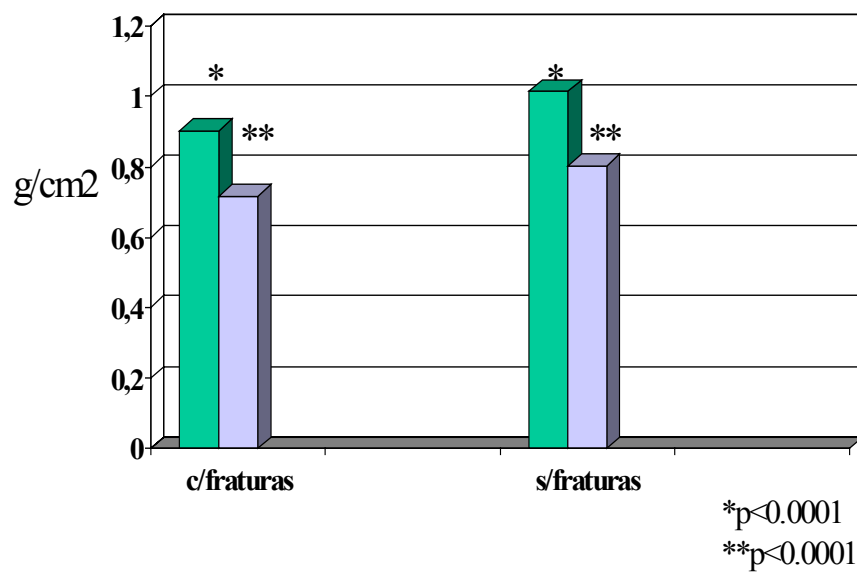
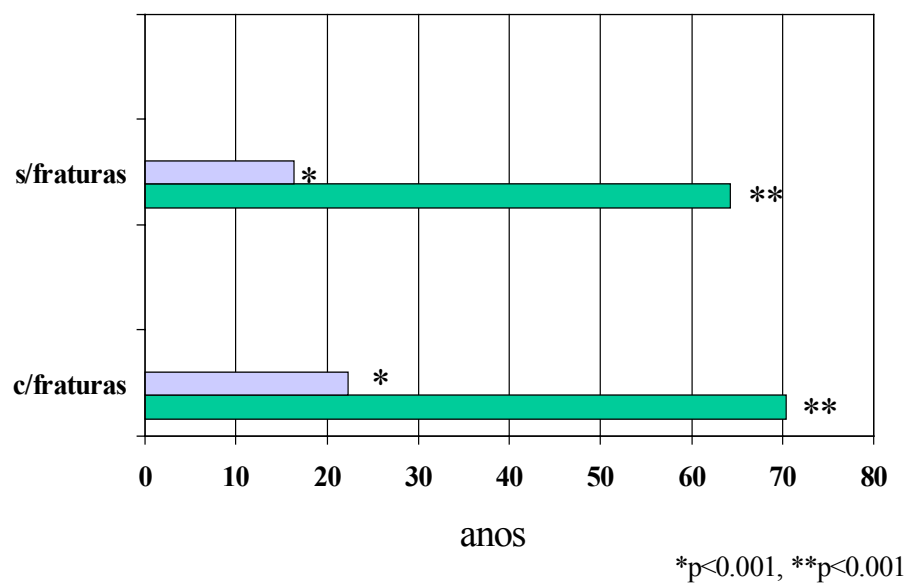


Gráfico 4.16-Idade (*) e tempo de menopausa (*)
nas pacientes com e sem fraturas vertebrais
prevalentes



4.11- Prevalência de fraturas vertebrais

Das 174 pacientes avaliadas por radiografias de coluna dorso-lombar, para morfometria vertebral, 64 (36.8%, IC 95%=29.6-44.4) tinham fraturas, sendo que 16 (9%, IC 95%=5.3-14.5) tinham fraturas grau I. Foram detectadas 143 fraturas nas 64 pacientes (2.23 fraturas por paciente), sendo que 50 fraturas grau I, 56 fraturas grau II, e 37 fraturas grau III.

Setenta e cinco por cento das fraturas grau I, 88% das fraturas grau II, e 73% das fraturas grau III, ocorreram em vértebras dorsais. Quarenta e oito pacientes (27.5%, IC 95%=21.1-34.9) apresentaram fraturas grau II e III. 15 pacientes (8.6%) apresentaram uma única fratura, e 49 (28.1%, IC 95%=21.6-35.5) apresentaram fraturas múltiplas, sendo que 22 (12.6%, IC 95%=8.1-18.5) tinham 3 ou mais fraturas, e 19 (10.9%, IC 95%=6.7-16.5) tinham fraturas severas (grau III).

Cinquenta e seis pacientes (87.5%) desconheciam as fraturas pois eram assintomáticas, e 8 pacientes (12.5%) relataram passado de fratura vertebral espontânea sintomática (todas com fraturas grau III). Portanto, das 19 pacientes com fraturas severas (grau III), 11 (58%) eram assintomáticas (quadro 4.12).

Osteoporose em coluna lombar e no colo do fêmur estava presente em 32 (50%), e 27 (42%) das pacientes com fraturas, e osteopenia em 26 (40.6%), e 27 (42.1%).

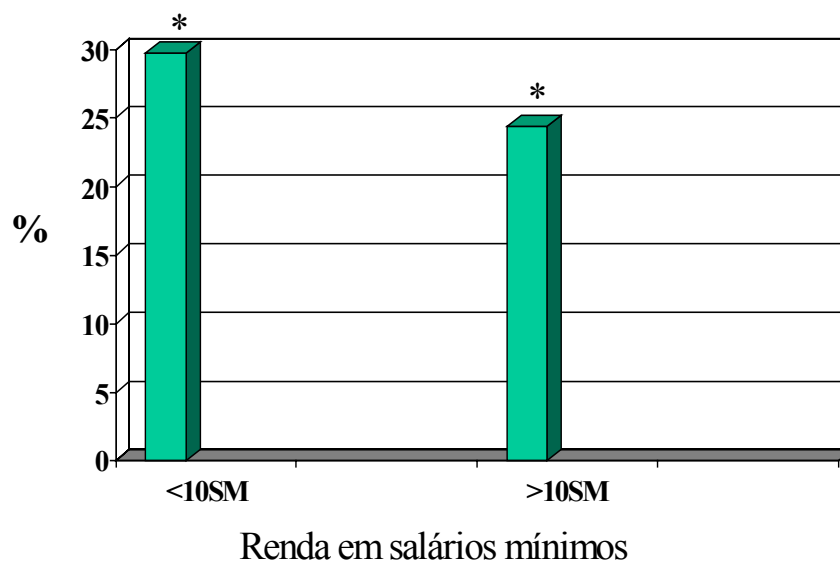
Nas pacientes sem fraturas 28 (25.4%) tinham osteoporose em coluna lombar e 19 (17%) em colo do fêmur. Em relação a osteopenia, 50 (45.4%) apresentavam em coluna lombar, e 59 (53.6%) em colo do fêmur.

As diferenças na prevalência de osteoporose, tanto em coluna lombar quanto no colo do fêmur, entre os pacientes com e sem fraturas vertebrais foram significativas (Coluna lombar: RP=2.0, IC

95%=1.2-3.8; $p=0.03$. Colo do fêmur: $RP=2.5$, $IC\ 95\%=1.4-4.1$; $p=0.009$)

Em 86 pacientes que relataram a renda familiar e realizaram radiografias de coluna, a prevalência de fraturas vertebrais foi de 29.7% nas pacientes com renda abaixo de 10 salários mínimos e de 24.4% naquelas com renda acima de 10 salários mínimos (gráfico 4.17). Esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Gráfico 4.17- Prevalência de fraturas vertebrais de acordo com a renda familiar, em 86 mulheres pós-menopausa

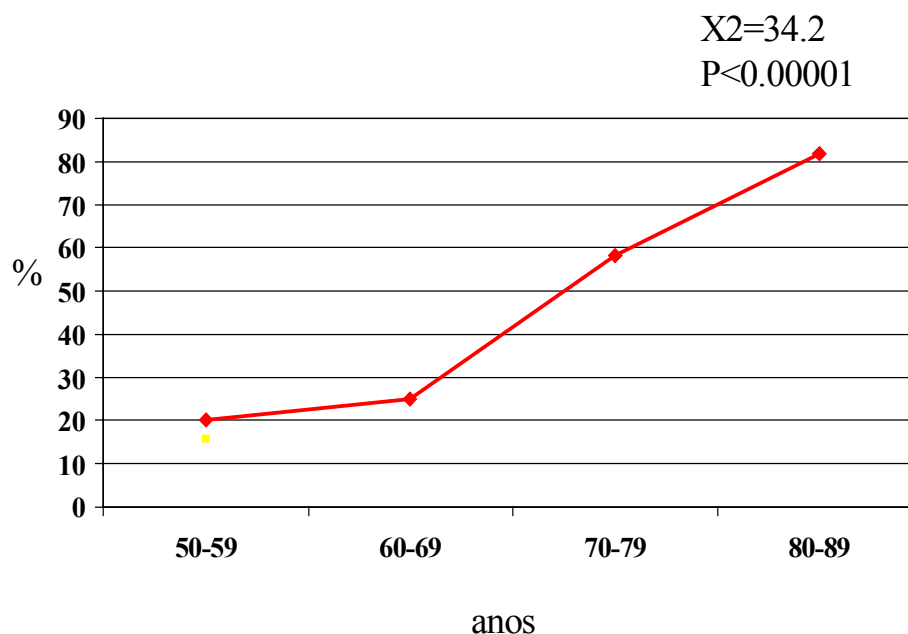


*NS

Considerando os vários grupos etários, a prevalência de fraturas vertebrais foi de 20% entre 50 e 59 anos, 25.6% entre 60 e 69 anos, 58.3% entre 70 e 79 anos, e 81.8% entre 80 e 89 anos, $p < 0.00001$ (gráfico 4.18).

A prevalência de fraturas vertebrais foi de 37.5% (15 de 40) nas pacientes com deficiência de vitamina D, e de 19.6% (9 de 46) nas pacientes sem deficiência de vitamina D (gráfico 4.13). Esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Gráfico 4.18-Prevalência de fraturas vertebrais por grupo etário



O gráfico 4.19 mostra a prevalência de fraturas vertebrais nas 174 pacientes avaliadas por radiografias de coluna, de acordo com a vértebra acometida, e o gráfico 4.20 mostra a distribuição das 143 fraturas de acordo com a intensidade da fratura por vértebra acometida.

Das 174 pacientes avaliadas com radiografias da coluna dorso-lombar, 60 pacientes tinham osteoporose em coluna lombar, e destas, 53% (32/60) tinham fraturas. Das 114 pacientes que não tinham osteoporose em coluna lombar 22.8% (26/114) tinham fraturas. A diferença na prevalência de fraturas entre os pacientes com e sem osteoporose, em coluna lombar, foi significativa (RP=2.3, IC 95%=1.2-4.1; p=0.02). Em relação ao colo do fêmur, 47 pacientes, de 174, tinham osteoporose, e destas, 59.5% (28/47) tinham fraturas. Das 127 pacientes sem osteoporose no colo do fêmur, 22% (28/127) tinham fraturas. A diferença na prevalência de fraturas vertebrais entre as pacientes com e sem osteoporose no colo do fêmur também foi significativa (RP= 2.6, IC 95%=1.5-4.9; p=0.001) [gráfico 4.21].

Gráfico 4.19- Prevalência de fraturas de acordo com o corpo vertebral acometido

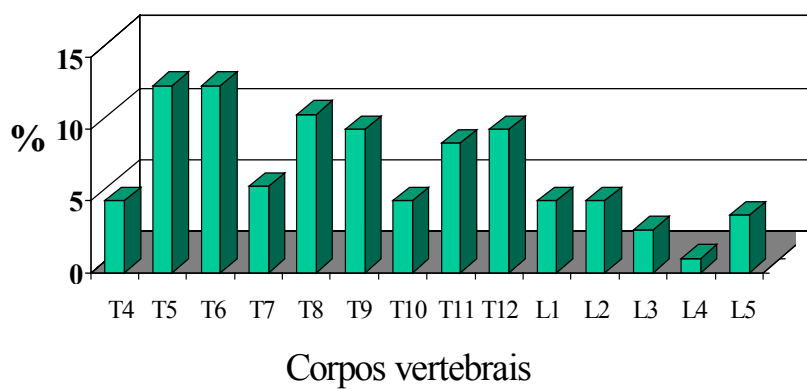


Gráfico 4. 20- Distribuição das 143 fraturas encontradas em 64 pacientes, de acordo com a intensidade

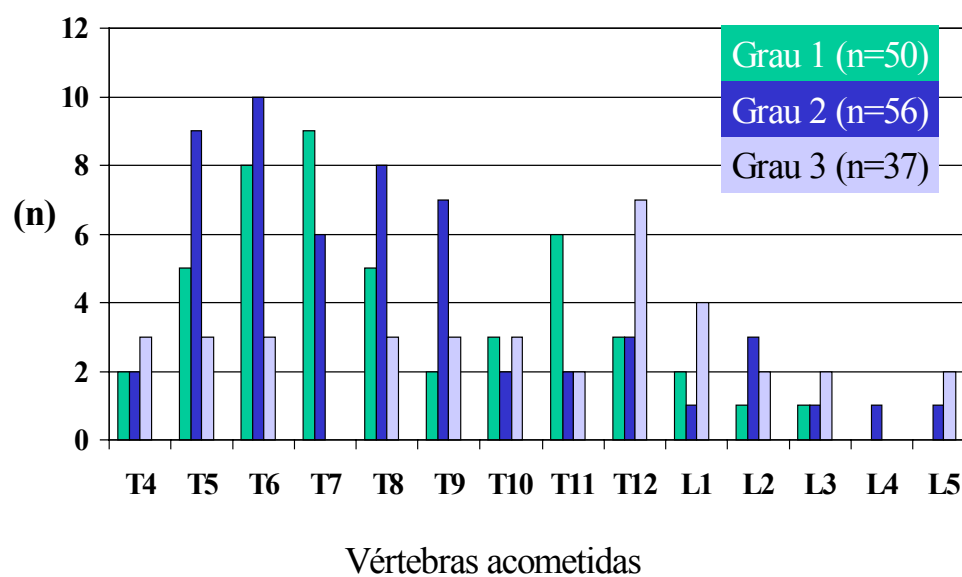
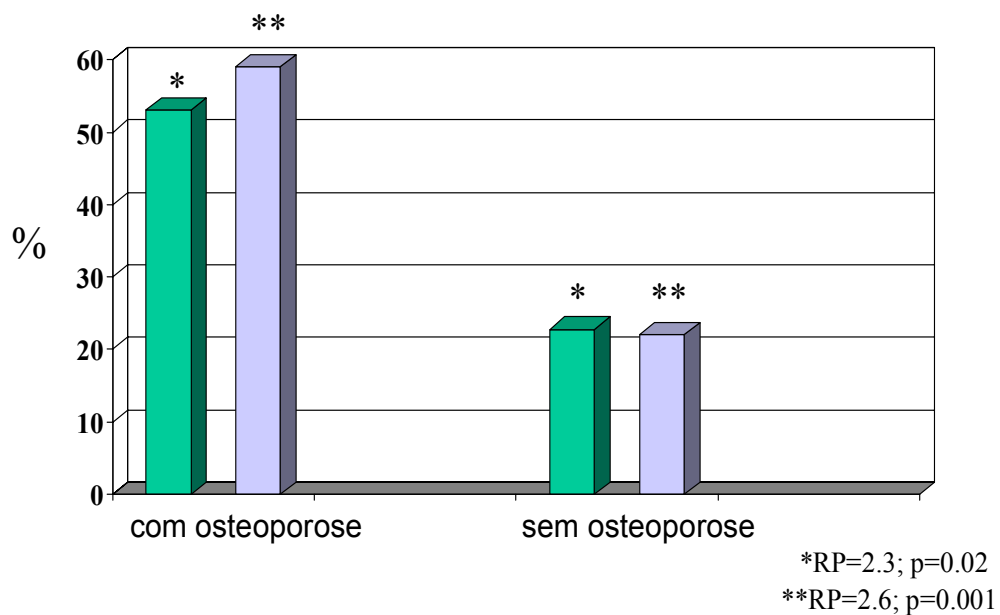


Gráfico 4.21- Prevalência de fraturas vertebrais em pacientes com e sem osteoporose na coluna lombar (*) e no colo do fêmur (*). Dados de 174 pacientes que foram avaliadas com radiografias da coluna dorso-lombar.



Quadro 4.12- Prevalência de fraturas por subgrupos . De 174 pacientes avaliadas por radiografias de coluna vertebral:

Prevalência de fraturas por subgrupos	(%)	N
Em toda a amostra	36.8	174
Fraturas grau I	9	174
Fraturas grau II e III	27.5	174
Fratura única	8.6	174
Fraturas múltiplas	28.1	174
Três ou mais fraturas	12.6	174
Fraturas severas	10.9	174
Sabiam ter fraturas	12.5	64
Desconheciam ter fraturas	87.5	64
Fraturas severas assintomáticas	58	19
Pacientes com deficiência de vitamina D	37.5	40
Pacientes sem deficiência de vitamina D	19.6	44
Pacientes com renda < 10 SM	29.7	37
Pacientes com renda > 10 SM	24.4	49

DISCUSSÃO

5- DISCUSSÃO:

Neste estudo verificamos que, em uma população de mulheres na pós-menopausa com idade acima de 50 anos atendidas em ambulatório, para avaliação médica rotineira, a prevalência de osteoporose foi de 28.8% na coluna lombar e 18.8% no colo do fêmur. Como esperado a prevalência de osteoporose aumentou significativamente com a idade, indo desde 15.8% nas mulheres entre 50 e 60 anos, e alcançando 54.5% das mulheres com idade acima de 80 anos, se considerarmos a coluna lombar apenas.

Vale salientar que um dos fatores limitantes para a realização de estudos populacionais para verificação da prevalência de osteoporose, utilizando os critérios da OMS (com equipamentos de maior precisão como o sistema DXA), é o custo.

O estudo NHANES III conduzido entre 1988 e 1994, pelo Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos, visou avaliar o estado nutricional e de saúde da população civil deste país, inclusive a prevalência de osteoporose (Looker et al., 1997). Dados de 3311 mulheres pós-menopausa com idade acima de 50 anos foram disponibilizados no que se refere à densidade mineral óssea do fêmur proximal. A prevalência de osteoporose e de osteopenia foi de 18% e 50% respectivamente.

Estes dados são semelhantes aos verificados em nossa população de mulheres, da mesma faixa etária, que procuraram avaliação médica rotineira.

Inicialmente, em nossa Instituição, um grupo de mulheres pós-menopausa foram avaliadas quando encaminhadas para determinação da densidade mineral óssea com equipamento DXA, sem a exclusão de doenças ou drogas que reduzem a massa óssea, e a prevalência de osteoporose em coluna lombar foi de 40% (Torres et al., 1998). Portanto com a exclusão destes fatores que interferem negativamente na massa óssea, houve uma

redução da prevalência para 28.8%. Dados obtidos com o mesmo protocolo em outros países demonstraram também uma alta prevalência quando todas as pacientes encaminhadas para densitometria óssea foram avaliadas (Nelson et al., 1998). Neste estudo foi encontrado, em um Hospital de Detroit, Estados Unidos, uma prevalência de 52% de osteoporose vertebral.

Nas pacientes, com história pessoal de fraturas clínicas (traumáticas) ocorridas no período pré-menopausa (a maioria na juventude) a prevalência de osteoporose foi significativamente maior do que naquelas que não referiram passado de fraturas. A prevalência foi de 38.2% na coluna lombar e 23.8% no colo do fêmur, enfatizando a importância de fatores genéticos na aquisição da massa óssea durante a infância e adolescência.

Em um estudo realizado em meninas (idade entre 3 e 15 anos) da Nova Zelândia (Goulding et al., 1998), a densidade mineral óssea (DXA) de vários sítios foi comparada entre aquelas que apresentaram fraturas recentes do antebraço distal e aquelas que nunca fraturaram. Nas meninas com idade entre 11 e 15 anos a DMO foi cerca de 10% mais baixa naquelas que apresentaram fratura recente quando comparadas àquelas que nunca fraturaram. Os locais onde as diferenças foram estatisticamente significativas corresponderam a: rádio ultradistal, coluna lombar e região trocantérica.

Nossos dados demonstram que um número ainda pequeno, de mulheres na pós-menopausa, praticam atividades físicas regularmente, apesar dos efeitos benéficos de tal prática serem amplamente divulgados. Em nossas pacientes 38% exerciam atividades físicas regulares, sendo que 78% destas optaram por caminhadas regulares, e 24.6% optaram por exercícios na água. A baixa aderência aos programas de exercícios físicos pelos pacientes idosos não parece ser um problema verificado apenas

no nosso meio. Nos Estados Unidos situa-se abaixo dos 30% (Marcus R, 1999).

A prevalência de osteoporose no colo do fêmur, foi significativamente menor nas pacientes que praticavam exercícios físicos quando comparadas com aquelas que não se exercitavam. Da mesma forma, a prevalência de osteoporose no colo do fêmur foi significativamente menor nas pacientes que relatavam caminhadas quando comparadas com aquelas que não praticavam atividades físicas (gráfico 4.4).

Portanto caminhadas representam a prática mais comum de atividade física entre indivíduos idosos, e neste sentido um estudo recente examinou o efeito de tal prática no risco de fraturas do fêmur proximal (Feskanich et al., 2002). Este estudo de coorte das enfermeiras (Nurses' Health Study) de 11 estados americanos iniciado em 1986, acompanhou, por 12 anos, 61200 mulheres pós-menopausa com idade entre 40 e 77 anos que não apresentavam câncer, doença cardiovascular, ou osteoporose no início do estudo. No período de avaliação 415 fraturas de fêmur proximal foram identificadas, e após ajuste para outras variáveis como: idade, IMC, uso de reposição estrogênica, e fumo, o risco de fraturas foi 6% menor para cada hora de caminhada semanal (3 equivalentes metabólicos/hora/semana de atividade física). As mulheres que caminhavam pelo menos 8 horas por semana tiveram uma redução de 55% no risco de fraturas (RR=0.45; IC 95%= 0.32-0.63) quando comparadas com aquelas consideradas sedentárias (menos que uma hora semanal de caminhadas). Portanto houve uma redução linear no risco com o aumento no nível de atividade física, e mesmo naquelas mulheres que caminhavam pelo menos quatro vezes por semana, a redução foi de 41% (RR=0.59; IC 95%= 0.37-0.94).

Verificamos uma prevalência significativamente maior de osteoporose nas pacientes com renda familiar abaixo de 10 salários mínimos em comparação com aquelas com renda acima de 10 salários mínimos (61% vs 27.7%). Da mesma forma, a ingestão de cálcio nas pacientes com renda abaixo de 10 salários mínimos, foi significativamente menor. Cinquenta e um por cento destas pacientes tinham ingestão abaixo de 600 mg por dia, e apenas 5.2% tinham ingestão considerada adequada, ou seja, acima de 1000 mg por dia. Esses dados sugerem que o problema da osteoporose é ainda maior nas populações mais carentes, e isto é de grande interesse para a saúde pública em nosso meio. Esses dados também enfatizam a necessidade de melhores programas de nutrição para as mulheres pós-menopausa, e isto pode ser conseguido com educação adequada e melhoria da renda.

Em um estudo realizado em Milão, na Itália (Varenna et al., 1999) foi verificada a prevalência de osteoporose, de acordo com o nível educacional (escolaridade), em 6160 mulheres pós-menopáusicas encaminhadas para determinação da densidade mineral óssea pelo sistema DXA. A prevalência de osteoporose, (na coluna lombar) mostrou-se ter uma relação inversa com o grau de escolaridade, indo desde 18.3% nas pacientes com maior nível educacional, alcançando 27.8% nas pacientes menos escolarizadas. Quando se utilizou o nível educacional mais baixo como referência, à medida que aumentava os anos de escolaridade o risco de osteoporose diminuía (OR=0.76, IC 95%= 0.65 a 0.90 para 6-8 anos de escolaridade; e OR=0.68, IC 95%=0.57-0.82 para mais de 9 anos de escolaridade).

A ingestão de cálcio foi considerada baixa em 32% das pacientes, intermediária em 35.8%, e baixa em 32%. Portanto quase 70% das pacientes não tinham uma ingestão adequada de

cálcio. Nas pacientes com ingestão alta de cálcio 95% faziam suplementação oral de sais de cálcio. A prevalência de osteoporose foi maior no grupo de mulheres com ingestão alta de cálcio, sugerindo que uma maior ingestão de cálcio só é recomendada quando já existe osteoporose, e não mais precocemente para a prevenção.

Vale salientar que em todo o mundo a ingestão de cálcio vem, ao longo do tempo, sendo reduzida a níveis abaixo das recomendações oficiais (Heaney, 2001). Isto leva a um processo de adaptação do organismo humano no sentido de preservar a calcemia, através da elevação do paratormônio circulante e dos níveis de 1,25 Dihidroxitamina D para aumentar a absorção intestinal.

Por outro lado os pacientes idosos perdem de alguma forma esta capacidade adaptativa, tendo como conseqüência uma perda óssea maior e predisposição á fraturas. Por isto as recomendações oficiais sobre a ingestão de cálcio no idoso, especialmente em mulheres na pós-menopausa, vêm aumentando no sentido de minimizar essa perda óssea e reduzir o risco de fraturas.(Heaney, 2001).

Considerando os países não industrializados, os dados sobre ingestão de cálcio são ainda mais preocupantes. Em países africanos como o Gâmbia, a ingestão de cálcio de mulheres gestantes e no período de lactação, situa-se usualmente em níveis considerados insuficientes (abaixo de 400 mg por dia). Estas mulheres exibem elevação do paratormônio e aumento da absorção intestinal de cálcio quando comparadas a mulheres inglesas (Prentice et al., 1995; Fairweather-Tait et al., 1995).

Nas pacientes em uso de drogas que podem afetar favoravelmente a densidade óssea, não encontramos diferenças estatisticamente significativas em relação á prevalência de

osteoporose. Também não encontramos diferenças significativas na prevalência de osteoporose nas pacientes em uso de antidepressivos ou L-tiroxina.

Um fato importante é que das pacientes com osteoporose na coluna lombar, apenas 30% estavam em tratamento com drogas que diminuem o risco de fraturas (como os antireabsortivos), e das pacientes com osteopenia, apenas 32.5% usavam algum esquema farmacológico para prevenção. Estes dados demonstram que assim como outras doenças crônico-degenerativas que passam longos períodos sem sintomas, porém com prognóstico de grande adversidade para a saúde pelas complicações que podem causar, a osteoporose em nosso meio é mal tratada e mal prevenida.

Em uma clínica de atenção primária à saúde na Carolina do Norte, Estados Unidos (Kirk et al., 2000), cerca de 65% (255/389) das mulheres pós-menopausa recebiam alguma medicação para osteoporose, sendo que 247 usavam terapia de reposição hormonal da menopausa. A variável mais importante como indicação para prescrição de agentes antireabsortivos para osteoporose foi histerectomia.

Em um outro estudo, em asilos de idosos de cinco estados americanos, apenas 25% das mulheres acima de 65 anos com osteoporose recebiam tratamento (Fernandez-Rojas et al., 2002). Isto demonstra que o problema do não tratamento daquelas pacientes que o necessita não se restringe ao nosso país.

Em um estudo realizado em Dresden, na Alemanha, entre 1993 e 1994, apenas 50% das mulheres com osteoporose pós-menopausa estavam em tratamento específico (Krappweis et al., 1999), e pouquíssimas usavam agentes antireabsortivos. Das medicações prescritas 37% correspondia a fluoreto de sódio e preparações de cálcio, 4.3% fluoreto de sódio apenas, 7.7%

preparações de cálcio apenas. Terapia de reposição hormonal da menopausa e calcitonina correspondiam a 7.7%.

Nossos dados também demonstram que a média dos níveis séricos de 25OH-D foi similar àquela encontrada em nossas pacientes que se encontravam na pós-menopausa e tinham hiperparatireoidismo primário assintomático (Bandeira et al., 2002), e também não foi diferente dos níveis relatados nas pacientes da América do Norte no estudo MORE (Lips et al., 2001).

Nós verificamos a prevalência de deficiência de vitamina D utilizando vários pontos de corte para o 25OH-D sérico, já que não existe ainda consenso qual o mais adequado. Deficiência de vitamina D foi encontrada em 8% das pacientes considerando valores abaixo de 15 ng/ml, em 24% das pacientes considerando valores abaixo de 20 ng/ml, e em 43% considerando valores abaixo de 25 ng/ml. Estes dados demonstram uma prevalência semelhante a que ocorre nos Estados Unidos e maior do que a que ocorre no Canadá e nos países Escandinavos (Lips et al., 2001), e reforçam a idéia de que a presença abundante de luz solar pode não prevenir a deficiência de vitamina D em mulheres pós-menopausa.

Por outro lado, a dieta em nosso país é muito pobre em vitamina D, cuja fonte principal são os peixes com alto teor de gordura, encontrados nas regiões frias do hemisfério norte. No Canadá e nos países Escandinavos os níveis de 25OH-D são significativamente maiores do que os das pacientes deste estudo. Nestes países, apesar de menor incidência de raios solares, a fonte alimentar natural é maior, como também há suplementação do leite com vitamina D.

É relevante também o fato de que nos países de clima semi-árido e árido, onde as precipitações de chuvas são muito baixas e, portanto, ensolarados durante o ano todo, a deficiência de

vitamina D atinge uma das taxas de maior prevalência em todo o planeta (Alagol et al., 2000; Ganage-Yared et al., 2000). Muito embora a cidade do Recife tenha um clima tropical úmido, estes dados de regiões áridas e semi-áridas também contribuem para o fortalecimento da noção de que, pelo menos em mulheres na pós-menopausa, a convivência com abundância de raios solares não previne a deficiência de vitamina D.

Como a deficiência de vitamina D pode ser assintomática, porém predispor à uma maior perda óssea e consequente aumento no risco de fraturas, é importante que cada região procure estabelecer, o limite inferior de normalidade para o 25OH-D sérico, definido como aqueles níveis em que o PTH sérico médio começa a se elevar, caracterizando o hiperparatiroidismo secundário (Thomas et al., 1998).

Nós encontramos diferenças significativas nos níveis de PTH sérico até o ponto de corte de 25 ng/ml para o 25OH-D sérico. Nas pacientes com níveis de 25OH-D menores que 25 ng/ml, os níveis de PTH foram de 52.95 pg/ml em comparação com os pacientes com 25OH-D iguais ou acima de 25ng/ml que apresentaram níveis médios de PTH em 39.7pg/ml. Os pacientes com níveis de 25OH-D menores que 25ng/ml eram significativamente mais velhos, tinham mais tempo de menopausa, e densidade mineral óssea em colo do fêmur significativamente mais baixa (quadro 4.10). Estes dados demonstram que com o envelhecimento há maior necessidade de vitamina D para manter a integridade óssea, e sugerem que o ponto de corte de 25ng/ml como limite inferior de normalidade para o 25OH-D sérico é mais adequado para mulheres na pós- menopausa.

O importante é que a ingestão de cálcio não foi um fator contribuinte para os níveis maiores de PTH nos pacientes com 25OH-D abaixo de 25ng/ml, pois o percentual de pacientes com

baixa ingestão de cálcio foi até maior nas pacientes que tinham níveis de 25OH-D mais elevados, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

A prevalência de deficiência de vitamina D aumentou significativamente com a idade, sendo encontrada em 30% das mulheres entre 50 e 60 anos até em mais de 80% nas pacientes entre 80 e 89 anos (gráfico 4.12).

A prevalência de deficiência de vitamina D não foi estatisticamente diferente em relação à renda familiar, porém admitindo-se que as pacientes com renda abaixo de 10 salários mínimos tenham maior exposição ao sol, o problema da deficiência de vitamina D pode ser maior entre as classes economicamente menos favorecidas.

Nas pacientes, com deficiência de vitamina D, a prevalência de fraturas vertebrais foi maior, embora não tenha atingido significância estatística de 5%, do que nas pacientes sem deficiência de vitamina D (37.5% vs 19.6%; $p= 0.059$) [gráfico 4.13]. De fato dados recentes mostram que a deficiência de vitamina D também se correlaciona com fatores de risco para queda, principalmente com as funções neuromuscular e psicomotora, nos pacientes idosos (Dhesi et al., 2002).

A prevalência de fraturas vertebrais foi de 36.8% em 174 pacientes que foram avaliadas por radiografias da coluna em posição lateral para morfometria. As fraturas consideradas grau II e III estiveram presentes em 27.5% das pacientes, e as fraturas múltiplas em 28%, sendo que 12.6% tinham 3 ou mais fraturas. As fraturas consideradas severas ocorreram em 10.9% das pacientes. Um fato importante é que das 64 pacientes que apresentavam fraturas prevalentes, 87.5% eram assintomáticas, e das 19 pacientes com fraturas severas 58% também não apresentavam sintomas (quadro 4.12).

Como esperado as pacientes com fraturas eram significativamente mais velhas (70.4 vs 64.3 anos), tinham mais tempo de menopausa (22.3 vs 16.4 anos), menor densidade mineral óssea em coluna lombar (0.903 vs 1.014 g/cm²) e colo do fêmur (0.717 vs 0.803 g/cm²), embora sem diferir em relação ao índice de massa corpórea (26 vs 26.3 kg/m²). [quadro 4.11].

A prevalência de fraturas aumentou significativamente com a idade, desde a porcentagem de 20% nas pacientes entre 50 e 59 anos até 82% entre 80 e 89 anos, e a curva de prevalência de acordo com os vários grupos etários foi semelhante àquela relacionada à deficiência de vitamina D, e à fraturas de colo do fêmur (gráfico 4.17). Estes dados demonstram uma alta prevalência de fraturas vertebrais em nosso meio, nessa população de mulheres que procuram avaliação médica rotineira, e assemelham-se àqueles obtidos no Estudo de Fraturas Osteoporóticas. Neste estudo 41% das mulheres pós-menopausa, com idade acima de 65 anos, apresentavam fraturas vertebrais, quando da triagem utilizando o método fixo de redução da altura dos corpos vertebrais em 20% (Black et al., 1999).

Por outro lado nossos dados aparecem no momento em que grandes estudos populacionais de incidência de fraturas vertebrais (seguimento de estudos de prevalência realizados há aproximadamente cinco anos atrás) são publicados. No estudo de Rotterdam (Van Der Klift et al., 2002) 2022 mulheres com idade acima de 50 anos foram seguidas por cerca de 6 anos, e a incidência de fraturas vertebrais morfométricas foi de 14.7/1000 pessoas-ano. Este estudo também mostrou que nas pacientes que já tinham fraturas vertebrais no início, a incidência de novas fraturas ao longo do tempo foi 7 vezes maior do que naquelas que não apresentavam fraturas vertebrais no início do estudo.

No Estudo Europeu Prospectivo sobre Osteoporose (EPOS), 3614 mulheres, de varias regiões da Europa, com média de idade de 62.2 anos, foram seguidas por aproximadamente 4 anos , e radiografias de coluna lombar foram comparadas para morfometria vertebral (The European Prospective Osteoporosis Study Group, 2002). A incidência de fraturas vertebrais, de acordo com os vários grupos etários, foi de 5.5/1000 pessoas-ano nas mulheres entre 55 e 59 anos, 9.5/1000 pessoas-ano entre 60-64 anos, 12.3/1000 pessoas-ano entre 65-69 anos, 17.9/1000 pessoas-ano entre 70 e 74 anos, e 29.3/1000 pessoas-ano entre 75 e 79 anos. A incidência geral foi de 10.7 fraturas/1000 pessoas-ano. Considerando mulheres pós-menopausa das várias regiões estudadas, a incidência foi de 17.7/1000 pessoas-ano na Escandinávia, 10.2/1000 pessoas-ano no Sul da Europa, 9.2/1000 pessoas-ano no leste europeu, e 10.2/1000 pessoas-ano na Europa ocidental.

Das 143 fraturas encontradas em nossas 64 pacientes, a maioria das fraturas grau I e II ocorreram em T5, T6, T7, e T8, enquanto que as fraturas severas ocorreram, em sua maioria, em T12 e L1(gráficos 4.18 e 4.19). O padrão de distribuição de fraturas severas encontradas em nossas pacientes pode ser comparado com a distribuição de fraturas incidentes recentemente relatada na coorte de Rotterdam (Van Der Klift et al., 2002).

Considerando-se as 174 pacientes que foram avaliadas por radiografias da coluna dorso-lombar, a prevalência de fraturas vertebrais foi significativamente maior nas pacientes com osteoporose tanto na coluna lombar (RP=2.3, IC 95%=1.2-4.1) quanto no colo do fêmur (RP=2.6, IC 95%=1.5-4.9), quando comparado as pacientes sem osteoporose (gráfico 4.20).

Em um estudo de base populacional realizado na Basiléia, Suíça, o risco de fraturas vertebrais também foi verificado em

mulheres na pós-menopausa com e sem osteoporose (Hartl F, et al, 2002). Das 486 pacientes com idade entre 65 e 75 anos, 18.5% (90 pacientes) tinham fraturas vertebrais. O risco relativo para fraturas vertebrais foi avaliado em relação à presença de osteoporose, sendo que, utilizando-se equipamento DXA, para cada desvio-padrão a menos na densidade mineral óssea na coluna lombar, o risco foi de 2.1 (IC 95%= 1.2-3.9), e de 2.4 (IC 95%=1.3-4.3) para cada desvio-padrão a menos na densidade mineral óssea do fêmur total.

Portanto, nossos resultados deverão, como ocorre em outros países, alertar as autoridades de saúde para a adoção de medidas que visem não somente o diagnóstico precoce, mas também a prevenção da osteoporose, e conseqüentemente de suas complicações.

CONCLUSÕES

6- CONCLUSÕES:

- É elevada a prevalência de osteoporose em mulheres pós-menopausa encaminhadas para determinação da densidade mineral óssea e avaliação medica rotineira, assim como a prevalência de fraturas vertebrais e de deficiência de vitamina D.
- Nas pacientes, com história pessoal de fraturas clínicas no período pré-menopausa, a prevalência de osteoporose é mais elevada do que naquelas sem passado de fraturas.
- Apenas 40% das pacientes praticavam atividades físicas regulares, e destas, 78% faziam caminhadas como principal atividade física.
- A prevalência de osteoporose no colo do fêmur, foi menor nas pacientes que praticavam exercícios físicos em geral, e naquelas que relatavam caminhadas.
- A prevalência de osteoporose foi maior nas pacientes com renda familiar abaixo de 10 salários mínimos.
- Nas pacientes com renda familiar mais baixa há maior prevalência de osteoporose e também de baixa ingestão de cálcio.
- A maioria das pacientes não ingere quantidades adequadas de cálcio, e das pacientes com ingestão adequada, a maioria está em suplementação com comprimidos de sais de cálcio.
- As pacientes que já tinham o diagnóstico de osteoporose, em sua maioria, não vinham recebendo tratamento adequado.
- Não houve diferenças na prevalência de osteoporose nas pacientes que usavam drogas com o potencial protetor da

massa óssea tais como tiazídicos, estatinas, e inibidores da ECA, quando comparadas com as não usuárias.

- As pacientes com deficiência de vitamina D apresentam idade mais avançada, têm mais tempo de menopausa, níveis de PTH mais elevados, e menor densidade mineral óssea no colo do fêmur.
- A prevalência de deficiência de vitamina D aumenta progressivamente com a idade.
- A prevalência de fraturas vertebrais também aumenta significativamente com a idade.
- As pacientes com fraturas vertebrais apresentam idade mais elevada, têm maior tempo de menopausa, e menor densidade mineral óssea em coluna lombar e colo do fêmur.
- Mesmo as fraturas consideradas severas, na sua maioria, são assintomáticas.
- O risco de fraturas vertebrais é significativamente maior nas pacientes com osteoporose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ALAGOL, F.; SHIHADDEH, Y., BOZTEPE, H. TANAKOL, R., 2000. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *Journal of Endocrinological Investigation*, 23:173-177.

ALBAGHA, O.M.; MCGUIGAN, F.E.; REID, D.M., 2001. Estrogen receptor α gene polymorphisms and bone mineral density: haplotype analysis in women from the United Kingdom. *Journal of Bone and Mineral Research*, 16:128-134.

APTEL, I.; ROUZOUUD-CANCE, A.; GRANDJEAN, H., 1999. Association between calcium ingested from drinking water and femoral bone density in elderly women: Evidence from the EPIDOS Cohort. *Journal of Bone and Mineral Research*, 14:829-833.

ARAI, H.; MIYAMOTO, K.; TAKENANI, Y., 1997. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 12:915-921.

ARAI, H.; MIYAMOTO, K.; YOSHIDA, M., 2001. The polymorphism in the caudal-related homeodomain protein Cdx-2 binding element in the human vitamin D receptor gene. *Journal of Bone and Mineral Research*, 16:1256-1264.

BANDEIRA, F.; FREESE, E.; THEODOSIO, C., 2000. Epidemiologia, genética e patogênese da osteoporose. In: *Osteoporose* (Bandeira, F.; Macedo, G.; Caldas, G.; Faria, M., org.), pp.113-126, Rio de Janeiro: Medsi Editora.

BANDEIRA, F.; CALDAS, G.; FREESE, E.; GRIZ, L.; BANDEIRA, C., 2002. Relationship between vitamin D serum status and clinical manifestations of primary hyperparathyroidism. *Endocrine Practice*, 8:266-270.

BANDEIRA, F.; GRIZ, L.; CALDAS, G.; BANDEIRA, C., 2000. Characteristics of bone loss in Primary hyperparathyroidism with severe osteitis fibrosa cystica – Effects of parathyroidectomy. *Proceedings of The 82nd Annual Meeting of The Endocrine Society*, pp. 421.

BARZEL, U.S.; MASSEY, L.K., 1998. Excess dietary protein can adversely affect bone. *Journal of Nutrition*, 128:1051-1053.

BASS, S.; PEARCE, G.; BRADNEY, M., 1998. Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood: studies in active prepubertal and retired female gymnasts. *Journal of Bone and Mineral Research*, 13:500-507.

BAUER, D.C.; MUNDY, G.R.; JAMAL, A.S., 1999. Statin use, bone mass and fracture: an analysis of two prospective studies. *Journal of Bone and Mineral Research*, 14(suppl):S179.

BILEZIKIAN, J.P.; ZAPALOWSKI, C.; KULAK, C.; MILLER, P., 2000. Conceitos recentes em densitometria ossea. In: *Osteoporose* (Bandeira, F.; Macedo, G.; Caldas, G.; Faria, M., org.), pp.113-126, Rio de Janeiro: Medsi Editora.

BILEZIKIAN, J.P.; MENG, X.; SHI, Y.; SILVERBERG, S., 2000. *Primary hyperparathyroidism in women: a tale of two cities*- New York

and Beijing. *International Journal of Fertility and Womens Medicine*, 45:158-165.

BLACK, D.M.; PALERMO, L.; NEVITT, M.C.; CUMMINGS, S., 1999. Defining Incident Vertebral Deformity: A prospective comparison of several approaches. *Journal of Bone and Mineral Research*, 14:90-101.

BOYDEN, L.M.; MAO, J.; BELSKY, J., 2002. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *New England Journal of Medicine*, 346:1513-1521.

BLACK, D.M.; ARDEN, N.K.; PALERMO, L.; CUMMINGS, S., 1999. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *Journal of Bone Mineral Research*, 14:821-828.

BROWN, E.M.; GAMBA, G.; RICCARDI, D.; LOMBARDI, M.; KIFOR O., 1993. Lombardi M, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature*, 366:575-580.

CAULEY, J.A.; ZMUDA, J.M.; JAFFE, K., 1999. Apolipoprotein E polymorphism: a new genetic marker of hip fracture risk. *Journal of Bone and Mineral Research*, 14:1175-1181.

CHARLES, P.; ERIKSEN, E.F.; HASLING, C.; SONDERGARD, K.; MOSEKILDE, L., 1991. Dermal, intestinal, and renal obligatory losses of calcium: relation to skeletal calcium losses. *American Journal of Clinical Nutrition*, 54(Suppl 1):266-273.

CHAPUY, M.C.; ARLOT, M.; DUBOEU, F.; BRUN, J.; CROUZET, B.; ARNAUD, S., 1992. Vitamin D3 and calcium to prevent hip Fractures in elderly women. *New England Journal of Medicine*, 327:1637-1642.

CHAPUY, M.C.; PREZIOSI, P.; MAANER, P.; DELMAS, P., 1997. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis International*, 7:439-443.

COOPER, C.; MELTON, L.J., 1992. Epidemiology of osteoporosis. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 3:224-229.

COOPER, C.; CAWLEY, M.; BHALLA, A., 1995. Childhood growth, physical activity, and peak bone mass in women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 10:940-947.

COOPER, C., 1997. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *American Journal of Medicine*, 103(suppl):12-19.

COOPER, G.S.; UMBACH, D.M., 1996. Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? *Journal of Bone Mineral Research*, 11:1841-1849.

CORTET, B.; HOUVENAGEL, E.; PUISIEUX, F.; ROCHES, E.; GARNIER, P., 1999. Spinal curvatures and quality of life in women with vertebral fractures secondary to osteoporosis. *Spine*, 24:1921-1925.

CRUZ, D., 2001. The renal tubular Na-Cl co-transporter (NCCT): a potential genetic link between blood pressure and bone density? *Nephrology Dialysis and Transplantation*, 16:691-694.

CUMMINGS, S.R.; NEVITT, M.C.; BROWNER, W.S.; BLACK, DM., 1995. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *New England Journal of Medicine*, 332:767-773.

DAWSON-HUGHES, B.; HARRIS, S.; KRALL, E.A.; DALLAL, GE., 1997. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density I men and women 65 years of age or older. *New England Journal of Medicine*, 337:670-676.

DHESI, J.K.; BEARNE, L.M.; MONIZ, C.; HURLEY, MV.; JACKSON, SHD.; SWIFT, CG.; ALLAIN, TJ., 2002. Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *Journal of Bone Mineral Research*, 17:891-897.

DE LAET, C.; POLS, H., 2000. Fractures in the elderly: epidemiology and demography. *Ballieres' Clinics in Endocrinology*. Harcourt Publishers, 171-179.

DENG, H.W.; CHEN, W.M.; RECKER, S., 2000. Genetic determination of Colles' fracture and differential bone mass in women with and without Colles' fracture. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15:1243-1252.

DIAMOND, T.; SMERDELY, P.; KORMAS, N.; SEKEL R.; VU T.; DAY P., 1998. Hip fracture in the elderly men: the importance of subclinical vitamin D deficiency and hypogonadism. *Medical Journal of Australia*, 169:138-141.

EATON, S.B.; NELSON, D.A., 1991. Calcium in evolutionary perspective. *American Journal of Clinical Nutrition*, 54:(Suppl 1), 281-287.

EASTELL, R.; CEDEL, S.C.; WAHNER, H.W., 1991. Classification of vertebral fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*, 6:207-215.

ENSRUD, K.E.; STONE, K.; CAULEY, J.A.; HEANEY, RP., 1999. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of fractures in older women. For the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Journal of Bone and Mineral Research*, 14:1637-1645.

EUROPEAN PROSPECTIVE OSTEOPOROSIS STUDY (EPOS) GROUP., 2002. Incidence of vertebral fracture in Europe: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Journal of Bone and Mineral Research*, 17:716-724.

FAIRWEATHER-TAITS, S.; PRENTICE, A.; HEUMANN, K.G.; JARJOU, LM.; STIRLING, DM.; WHARF, SG., 1995. Effect of calcium supplements and stage of lactation on the calcium absorption efficiency of lactating women accustomed to low calcium intakes. *American Journal of Clinical Nutrition*, 62:1188-1192.

FELEKE, Y.; ABDULKADIR, J.; MSHANA, R.; MEKBIB, TA.; BRUNVAND, L.; BERG, JP.; FALCH, JA., 1999. Low levels of serum calcidiol in an African population compared to a north European population. *European Journal of Endocrinology*, 141:358-360.

FERNANDES-ROJAS, C.; LAPANE, K.; MACKNIGHT, C.; HOWARD, K., 2002. Undertreatment of osteoporosis in residents of nursing

homes: population-based study with use of the systematic assessment of geriatric drug use via epidemiology (SAGE) database. *Endocrine Practice*, 8:335-342.

FERRARI, S.; RIZZOLI, R.; SLOSMAN, D., 1998. Do dietary calcium and age explain the controversy surrounding the relationship between bone mineral density and vitamin D receptor gene polymorphisms? *Journal of Bone and Mineral Research*, 13:363-370.

FERRARI, S.; GARNERO, P.; EMOND, S.; RIZZOLI, R., 2001. A functional polymorphic variant in the interleukin-6 gene promoter associated with low bone resorption in postmenopausal women. *Arthritis and Rheumatism*, 44:196-201.

FESKANICH, D.; WILLET, W.; GOLDITZ, G., 2002. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in post menopausal women. *Journal of the American Medical Association*, 288:2300-2306.

FILKSTEIN, J.S.; KLIBANSKI, A.; NEER, R., 1997. Skeletal outcome and adult height in men with histories of delayed puberty. Proceedings of the 79th Annual Meeting of The Endocrine Society. Minneapolis, pp. 52.

FRIEDLANDER, A.; GENANT, H.K.; SADOWSKY, S., 1995. A two year program of aerobics and weight training enhances bone mineral density of young women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 10:574-585.

FOOD AND NUTRITION BOARD., 1989. Recommended dietary allowances. Washington DC: National Academy Press, pp 92-99.

GANAGE-YARED, M.H.; CHEMALI, R.; YAACOUB, N.; ASMAR A., 2000. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15:1856-1862.

GARCIA-GIRALT, N.; NOGUES, X.; ENJUANES, A.; PUIG, J.; MELLIBOVSKY, L.; BAY-JENSEN, A.; CARRERAS, R.; BALCELLS, S.; DIEZ-PEREZ, A.; GRINBERG, D., 2002. Two new single nucleotide polymorphisms in the COLIA 1 upstream regulatory region and their relationship with bone mineral density. *Journal of Bone and Mineral Research*, 17:384-393.

GENANT, H. K.; BOGLER, J. B.; BLOCK, J. E., 1988. Radiology of Osteoporosis. In: *Osteoporosis: Etiology, diagnosis and management* (Riggs B L, Melton L J III., org.), pp.181-220, New York, NY: Raven Press.

GENANT, H.K.; WU, C.Y.; VAN KUJIK, C., 1993. Vertebral fracture assesement using a semiquantitative technique. *Journal of Bone and Mineral Research*, 8:1137-1148.

GLEESON, P.B.; PROTAS, E.J.; LEBLANC, A.D., 1990. Effects of weight lifting on bone mineral density in premenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 5:153-158.

GOLIGHER, J.E., 2000. Radiografia convencional da osteoporose. In: *Osteoporose* (Bandeira F, Macedo G, Caldas G, Faria M., org.), pp.113-126, Rio de Janeiro: Medsi Editora.

GOULDING, A.; CANNAN, R.; WILLIAMS, S.M.; GOLD, EG.; TAYLOR, RW.; LEWIS-BARNED, NJ., 1998. Bone mineral density in

girls with forearm fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*, 13:143-148.

GUEGUEN, R.; JOUANNY, P.; GUILLEMIN, F., 1995 Segregation analysis and variance components analysis of bone mineral density in health families. *Journal of Bone and Mineral Research*, 12:2017-2022.

HADEN, S.T.; FULEIHAN, G.E.; AGELL, J.E.; COTRAN, N.M.; et al., 1999. Calcidiol and PTH levels in women attending an osteoporosis program. *Calcified Tissue International*, 64:275-279.

HARINARAYAN, C.V.; GUPTA, N.; KOCHUPILLAI, N., 1995. Vitamin D status in primary hyperparathyroidism in India. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, 43:351-358.

HARRIS, S.S.; SOTERIADES, E.; COOLIDGE, J.A.; MUDGAL, S.; DAWSON-HUGHES, B., 2000. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85:4125-4130.

HARRIS, S.S.; PATEL, M.S.; COLE, D.E., 2000. Associations of the collagen type I $\alpha 1$ Sp 1 binding site polymorphism with five-year rates of bone loss in older adults. *Calcified Tissue International*, 69:268-271.

HARTL, F.; TYNDALL, A.; KRAENZLIN, M.; BACHMEIER, C.; GUKEL, C.; SENN, U.; HANS, D.; THEILER, R., 2002. Discriminatory ability of quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in a population-based sample of postmenopausal women with vertebral fractures: Results of the Basel Osteoporosis Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 17:321-330.

HEANEY, R.P., WEAVER, C.M., RECKER, R.R., 1988. Calcium absorbability from spinach. *American Journal of Clinical Nutrition*, 47:707-709.

HEANEY, R.P.; WEAVER, C.M., 1990. Calcium absorption from kale. *American Journal of Clinical Nutrition*, 51:656-657.

HEANEY, R.P.; WEAVER, C.M.; FITZSIMMONS, M.L., 1991. Soybean phytate content: effect on calcium absorption. *American Journal of Clinical Nutrition*, 53:741-744.

HEANEY, R.P., 1993. Nutrition factors in osteoporosis. *Annual Review of Nutrition*, 13:287-316.

HEANEY, R.P.; BARGER-LUX, M.J., 1994. Low calcium intake: the culprit in many chronic diseases. *Journal of Dairy Science*, 77:1155-1160.

HEANEY, R.P.; YATES, A.J.; SANTORA, A.C. II., 1997. Bisphosphonate effects and the bone remodeling transient. *Journal of Bone and Mineral Research*, 12:1143-1151.

HEANEY, R.P., 2001. Calcium needs of the elderly to reduce fracture risk. *Journal of American College of Nutrition*, 20:192S-197S.

HO, S.C.; LAU, E.M.; WOO, J.; SHAM, A.; LEE, S.; LEUNG, P.C., 1999. The prevalence of osteoporosis in Hong Kong Chinese population. *Maturitas*, 32:171-178.

HEART OUTCOME PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS (HOPE), 2000. Effects of an angiotensin

converting inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *New England Journal of Medicine*, 342:145 – 153.

HOCHBERG, M.C.; ROSS, P.D.; CUMMINGS, S.R., 1998. Larger increases in bone mineral density with alendronate therapy are associated with lower risk of new vertebral fractures. *Osteoporosis International*, 8:13-16.

HOLICK, M., 1996. Vitamin D in health and prevention of metabolic bone diseases. In: *Osteoporosis – diagnostic and therapeutic principles* (Rosen, C., org.), pp: 29-46. New Jersey: Humana Press.

HOLICK, M.; MATSUOKA, L.Y.; WORTSMAN, J., 1989. Age, vitamin D, and solar ultraviolet radiation. *Lancet*, 4:1104-1105.

HUI, S.L.; SLEMENDA, C.W.; JOHNSTON, C, 1988. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *Journal of Clinical Investigation*, 81:1804-1809.

HUNTER, D.; DE LANGE, M.; SNIEDER, H.; MACGREGOR, AJ.; SWAMINATHAN, R.; THAKKER, RV.; SPECTOR, TD., 2001. Genetic contribution to bone metabolism, calcium excretion, and vitamin D and parathyroid hormone regulation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 16:371-378.

ISMAIL, A.A.; ONEIL, TW.; COOPER, C.; FINN, JD.; BHALLA, AK.; CANNATA, JB.; DELMAS, P.; FALCH, JA.; FELSH, B.; HOSOWSKI, K.; JOHNNELL, O.; DIAZ-LOPEZ, JB.; LOPEZ VAZ, A.; MARCHAND, F.; RASPE, H.; REID, DM.; TODD, C.; WEBER, K.; WOOLF, A.; REEVE, J.; SILMAN, AJ., 1998. European Prospective Osteoporosis Study Group. Mortality associated with vertebral deformity in men and

women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporosis International*, 8:291-297.

ISMAIL, A.A.; COOPER, C.; FELSEMBERG, D.; ONEIL, TW., 1999. Number and type of vertebral deformities: Epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. *Osteoporosis International*, 9:206-213.

JOHNNELL, O.; GULLBERG, B.; ALLANDER, E., 1992. The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources. *Osteoporosis International*, 2:298-302.

JOHNNELL, O.; ODEN, A.; KANIS, J., 1998. Increased risk of further fracture after hospitalization for vertebral fractures. A population-based prospective study. *Bone*, 23:(supp) S152.

JONES, H.H.; PRIEST, J.D.; HAYES, W.C.; TICHENOR, CC.; NAGEL, DA., 1977. Humeral hypertrophy in response to exercise. *Journal of Bone and Joint Surgery (Am)*, 59A:204-208.

KADO, D.M.; BROWNER, W.S.; PALERMO, L.; NEVITT, M.C., 1999. Vertebral fractures and mortality in older women. *Archives of Internal Medicine*, 159:1215-1220.

KANIS, J.; MELTON, J.; CHRISTIANSEN, C.; MACKLOSKEY, E., 1994. The diagnosis of osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 9:1137-1141.

KANNUS, P.; HAASPASALO, H.; SANKEKO, M., 1995. Effect of starting age of physical activity on bone mass in the dominant arm of tennis and squash players. *Annals of Internal Medicine*, 123:27-31.

KARDINAAL, A.F.M.; ANDO, S.; CHARLES, P., 1999. Dietary calcium and bone density in adolescent girls and young women in Europe. *Journal of Bone and Mineral Research*, 14:583-592.

KESSENICH, C.R.; ROSEN, C.J., 1996. The Pathophysiology of Osteoporosis In: *Osteoporosis –diagnosis and therapeutic principles* (Rosen, C.J. org.), pp. 47-63,. New Jersey: Humana Press Inc.

KIRK, J.L.; SPANDLER, J.G.; CELESTINO, F.S., 2000. Prevalence of osteoporosis risk factors and treatment among women aged 50 years or older. *Pharmacotherapy*, 20:405-409.

KLESGES, RC.; WARD, KD, SHELTON, ML., 1996. Changes in bone mineral content in male athletes: mechanisms of action and intervention effects. *Journal of American Medical Association*, 276:226-230.

KOLLER, D.L.; RODRÍGUEZ, L.A.; CHRISTIAN, J.C.; SLEMENDA, C.; ECONS, MJ.; HUI, SL.; MORIN, P.; CONNEALLY, PM.; JOSLYN, G.; CURRAN, ME.; PEACOCK, M.; JOHNSTON, C.; FOROUD, T., 1999. Linkage of a QTL contributing to normal variation in bone mineral density to chromosome 11q12-13. *Journal of Bone and Mineral Research*, 13:1903-1908.

KOLLER, D.L.; ECONS, M.J.; MORIN, P.A.; CHRISTIAN, JC., 2000. Genome screen for QTLs contributing to normal variation in bone mineral density and osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85:3116-3120.

KOLLER, D.L.; LIU, G.; ECONS, M.J.; CURRAN, ME., 2001. Genome screen for quantitative trait loci underlying normal variation in femoral structure *Journal of Bone and Mineral Research*, 16:985-991.

KRALL, E.A.; DAWSON-HUGHES, B., 1999. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *Journal of Bone and Mineral Research*, 14:215-220.

KRAPPWEIS, J.; RENTSCH, A.; SCHWARZ, U.; KROBOL, KJ.; KIRCH, W., 1999. Outpatient costs of osteoporosis in a national health insurance population. *Clinical Therapeutics*, 21:2001-2014.

KULAK, C. M.; BANDEIRA, C.; VOSS, D.; BANDEIRA, F.; BILEZIKIAN, JP., 1998. Marked Improvement in Bone Mass after Parathyroidectomy in Osteitis Fibrosa Cystica. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83:732-735.

LACROIX, A.Z.; WIENPAHL, J.; WHITE, L.R.; WALLACE, RB.; SCHERR, PA.; GEORGE, LK.; CORNONI-HUNTLEY, J.; OSTFELD, AM., 1990. Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fractures. *New England Journal of Medicine*, 322:286-290.

LACROIX, A.Z.; CAULEY, J.A.; JACKSON, R., 2000. Does statin use reduce risk of fracture in postmenopausal women? *Journal of Bone and Mineral Research*, 15:S155.

LANGDAHL, B.L.; KNUDSEN, J.Y.; JENSEN, H.K.; GREGERSEN, N.; ERIKSEN, EF., 1997. A sequence variation 713-8delC in the transforming growth factor- β 1 gene has higher prevalence in osteoporotic women than in normal women and is associated with

very low bone mass in osteoporotic women and increased bone turnover in both osteoporotic and normal women. *Bone*, 20:289,294.

LEUNG, K.S.; SIU, W.S.; CHEUNG, N.M.; LUI, PY.; CHOW, DH.; JAMES, A.; QIN, L., 2001. Goats as an osteopenic model. *Journal of Bone and Mineral Research*, 16:2348-2355.

LINDSAY, R.; SILVERMAN, S.L.; COOPER, C.; HANLEY, D.; BARTON, I.; BROU, S.; LICATA, A.; BENHAMOU, L.; GEUSENS, P.; FLOWERS, K.; STRACKE, H.; SEEMAN, E., 2001. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *Journal of the American Medical Association*, 285:320-323.

LIPS, P.; WIERSINGA, A.; VAN GINKEL, F.C.; JONGEN, MJ., 1988. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 67: 644-50.

LIPS, P.; DUONG, T.; OLEKSIK, A.; BLACK DM.; CUMMINGS, S.; COX, D.; NICKELSEN, T., 2001. The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study Group. 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. *Journal of Clinical Endocrinol Metab.* 86:1212-1218.

LOHMAN, T.; GOING, S.; PAMENTER, R., 1995. Effects of resistance training on regional and total bone mineral density in premenopausal women: a randomized prospective study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 10:1015-1024.

LOOKER, A.C.; ORWOLL, E.S.; JOHNSTON, C.C.; LINDSAY, R.; WAHNER, H.; DUNN, W.; CALVO, M.; HARRIS, T.; HEYSE, S., 1997. Prevalence of low femoral bone in older U.S. adults from NHANES III. *Journal of Bone and Mineral Research*, 12:1761-1768.

LORENTZON, M.; LORENTZON, R.; BACKSTROM, T., 1999. Nordstrom P. Estrogen receptor gene polymorphism, but not estradiol levels, is related to bone density in healthy adolescent boys: a cross-sectional and longitudinal study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84:4597-4561.

LUCKMAN, S.P.; HUGHES, D.E.; COXON, F.P.; RUSSELL, R.G.G.; ROGERS, M., 1998. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translation prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *Journal of Bone and Mineral Research*, 13:581-589.

MALABANAN, A.; VERONIKIS, I.E.; HOLICK, M.F., 1998. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet*, 351:805-806.

MANN, V.; HOBSON, E.E.; LI, B., 2001. A COLIA 1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *Journal of Clinical Investigation*, 107: 899-907.

MARCUS, R., 1999. Physical activity and regulation of bone mass. In: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism* (Favus, M., org.), pp262-264, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

MATKOVIC, V.; HEANEY, R., 1992. Calcium balance during human growth: evidence for threshold behavior. *American Journal of Clinical Nutrition*, 55:992.

MCCLOSKEY, E.V.; SPECTOR, T.D.; EYRES, K.S.; KANIS, J., 1993. The assessment of vertebral deformity: A method for use in population studies and clinical trials. *Osteoporosis International*, 3:138-147.

MCGUIGAN, F.E.; ARMBRECHT, G.; SMITH, R., 2001. Prediction of osteoporotic fractures by bone densitometry and COLIA1 genotyping: a prospective, population-based study in men and women. *Osteoporosis International*, 12:91-96.

MELHUS, H.; MICHAELSON, K.; HOLMBERG, L.; WOLK, L.; LJUNGHALL, S., 1999. Smoking, antioxidant vitamins, and the risk of hip fracture. *Journal of Bone and Mineral Research*, 14:129-135.

MELTON, L.J.; CHRISCHILLES, E.A.; COOPER, C., 1992. How many women have osteoporosis? *Journal of Bone and Mineral Research*, 7: 1005-1010.

MELTON L, J., 1997. The Prevalence of Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 12: 1769-1771.

MILLER, P.D.; ZAPALOWSKI, C.; KULAK, C.; BILEZIKIAN, J.P., 1999. Bone densitometry: The best way to detect osteoporosis and to monitor therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84:1867-1871.

MINNIE, H.W.; LEIDIG, G.; WUSTER, C., 1988. A newly developed spine deformity index to quantitate vertebral crush fractures in patients with osteoporosis. *Bone and Mineral*, 3:335-349.

NELSON, D.; MOLLOY, R.; KLEEREKOPER, M., 1998. Prevalence of Osteoporosis in Women Referred for Bone Density Testing: Utility of Multiple Skeletal Sites. *Journal of Clinical Densitometry*, 1:5-12.

NICKOLS-ROCHARDSON, S.M.; O'CONNOR, P.J.; SHAPES, S.A., 1999. Longitudinal bone mineral density changes in female child artistic gymnasts. *Journal of Bone and Mineral Research*, 14:994-1002.

NIH CONSENSUS CONFERENCE, 1995. Optimal Calcium Intake. *Journal of the American Medical Association*, 272:1942-1948.

NIH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL ON OSTEOPOROSIS PREVENTION, DIAGNOSIS, AND THERAPY, 2001. *Journal of the American Medical Association*, 285:785-795.

NORDSTROM, P.; PETTERSON, U.; LORENTZON, R., 1998. Type of physical activity, muscle strength, and pubertal stage as discriminators of bone mineral density and bone area in adolescent boys. *Journal of Bone and Mineral Research*, 13:1141-1148.

OLEKSIK, A.; LIPS, P.; DAWSON, A.; MINSHALL, ME.; SHEN, W.; COOPER, C.; KANIS, J., 2000. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral farctures. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15:1384-1392.

O'NEILL, T.W.; FELSEMBERG, D.; VARLOW, J., 1996. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 11:1010-1018.

PEACOCK, M.; TURNER, C.H.; ECONS, M.; FOROUD T., 2002. Genetics of osteoporosis. *Endocrine Reviews*, 23:303-326.

PRENTICE, A.; JARJOU, L.M.; COLE, T.J.; STIRLING DM.; DIBBA, B.; FAIRWEATHER-TAIT, S., 1995. Calcium requirements of lactating Gambian mothers: effects of a calcium supplement on breast-milk calcium concentration, maternal bone mineral content, and urinary calcium excretion. *American Journal of Clinical Nutrition*, 62:58-67.

QURESHI, A.M.; MCGUIGAN, F.E.; SEYMOR, D.G., 2001. Association between COLIA1 Sp1 alleles and femoral neck geometry. *Calcified Tissue International*, 69:67-72.

QURESHI, A.M.; FOGELMAN, I.; GRANT, S.F.; MCGUIGAN, FE., 2002. Polymorphism of the COLIA1 gene predict BMD response to cyclical etidronate therapy. *Calcified Tissue International*, 70:158-163.

RAMSEY-GOLDMAN, R.; DUNN, J.E.; DUNLOP, D.D., 1999. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *Journal of Bone and Mineral Research*, 14: 456-463.

RAO, D.; HONASOGE, M.; DIVINE, G.W.; PARFITT M., 2000. Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: pathogenic and clinical implication. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 65:1054-1058.

RAY, N.F.; CHAN, J.K.; THAMER, M., 1997. Medical expenditures for the treatment of Osteoporosis fractures in the United States in 1995: Report from the National Osteoporosis Foundation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 12: 24-35.

RAVN, P.; CIZZA, G.; BJARNASON, N.H.; THOMPSON, D.; DALEY, M.; WASNICH, R.D.; MCCLUNG, M.; HOSKING, D.; YATES, A.J.; CHISTIANSEN, C., 1999. Low Body Mass Index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 14:1622-1627.

RIGGS, L.; MELTON, L.J., 1986. Medical progress: Involutional osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 314:1676-1686.

ROSEN, C.J.; MORRISON, A.; ZHOU, H., 1994. Elderly women in northern New England exhibit seasonal changes in bone mineral density and calciotropic hormones. *Bone and Mineral*, 25: 83-92.

RUBIN, L.A.; HAWKER, G.A.; PELTEKOVA, V.D., 1999. Determinants of peak bone mass: Clinical and genetic analyses in a young female Canadian Cohort. *Journal of Bone and Mineral Research*, 14:633-643.

SERHAN, E.; NEWTON, P.; ALI, H.A., 1999. Prevalence of hypovitaminosis D in Indo-Asian patients attending a rheumatology clinic. *Bone*, 25:609-611.

SAINZ, J.; VAN Tournout, J.M.; SAYRE, J., 1999. Association of collagen type 1 $\alpha 1$ gene polymorphism with bone density in early childhood. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84:853-855.

SAHOTA, O.; MASUD, T.; SAN, P., 1999. Vitamin D insufficiency increases bone turnover at the hip in patients with established vertebral osteoporosis. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 51:217-221.

SEMBA, R.D.; GARRETT, E.; JOHNSON, B.A.; GURALNIK, J.M.; FRIED, L., 2000. Vitamin D deficiency among older women with and without disability. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72:1529-1534.

SHIRAKI, M.; SHIRAKI, Y.; AOKI, C.; HOSOI, T.; INOUE, S.; KANEKI, M.; OUCHI, Y., 1997. Association of bone mineral density with apolipoprotein E phenotype. *Journal of Bone and Mineral Research*, 12:1438-1445.

SOUBERBIELLE, J.C.; CORMIER, C.; KINDERMANS, C.; PING, G.; CANTOR, T.; FORETTE, F.; BAULIEU, E., 2001. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86:3086-3090.

SIMONET, W.S.; LACEY, D.L.; DUNSTAN, C.R., 1997. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 89:309-319.

SLEMENDA, C.W.; MILLET, J.Z.; HUI, S.L.; JOHNSTON, C., 1991. Role of physical activity in the development of skeletal mass in children. *Journal of Bone and Mineral Research*, 11:1227-1233.

SLEMENDA, C.W.; TURNER, C.H.; PEACOCK, M., 1996. The genetics of proximal femur geometry, distribution of bone mass and bone mineral density. *Osteoporosis International*, 6:178-182.

SILVERBERG, S.; SHANE, E.; DEMPSTER, D.W.; BILEZIKIAN JP., 1999. Bilezikian J. The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *American Journal of Medicine*, 107:561-567.

SMITH, S.M.; NILLEN, J.L.; LEBLANE, A., 1998. Collagen cross-link excretion during space flight and bed rest. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83:3584-3591.

SNIEDER, H.; MACGREGOR, A.J.; SPECTOR, T.D., 1998. Genes control the cessation of a woman's reproductive life: a twin study of hysterectomy and age at menopause. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83:1875- 1880.

SNOW-HARTER, C.; BOUXSEIN, M.; LEWIS, B.; CHARETTE, S.; WESTEIN, P.; MARCUS, R., 1990. Muscle strength as a predictor of bone mineral density in young women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 5:589-595.

SIRIS, E.; MILLER, P.; BARRETT-CONNOR, E.; FAULKNER, K.; SANTORA, A.; TEUTCH, S.; SHERWOOD, L., 1998. Design of NORA, the National Osteoporosis Risk Assessment Program: a longitudinal US registry of postmenopausal women. *Osteoporosis International*, Suppl 1:S62-S69.

SPECKER, B.L.; MULLIGAN, L.; HO, M., 1999. Longitudinal study of calcium intake, physical activity, and bone mineral content in infants 6-18 months of age. *Journal of Bone and Mineral Research*, 14:569-576.

STORM, D.; ESLIN, R.; PORTER, E. S., 1998. Calcium supplementation Prevents Seasonal Bone Loss and changes in Biochemical Markers of Bone Turnover in Elderly New England Women: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83: 3817-3825.

STEWART, A.; CALDER, L.D.; TORGERSON, D.J., 2000. Prevalence of hip fractures risk factors in women 70 years and over. *Quaterly Journal of Medicine*, 93:677-680.

TEEGARDEN, D.; LYLE, R.M.; MCCABE, L.D.; MCCABE, GP.; PROULX, WR.; MICHON, K., 1998. Dietary calcium, protein, and phophorus are related to bone mineral density and content in young women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 68:749-754.

THEILER, R.; STAHELIN, H.B.; TYNDALL, A.; BINDER, K.; SOMORJAI, G.; BISHOFF, HA., 1999. Calcidiol, calcitriol and parathyroid hormone serum concentrations in institutionalized and ambulatory elderly in Switzerland. *International Journal of Vitamin Nutrition Research*, 69:96-105.

THOMAS, M.K.; LLOYD-JONES, D.M.; THADHANI, R.I.; DEMAY, MB., 1998. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *New England Journal of Medicine*, 338: 777-783.

THOMAS, M.K.; DEMAY, M.B., 2000. Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 29:1-17.

THOMPSON, D.; ENSRUD, K.; MUSLINER, T.; BLACK, DM., 1998. Prevalent vertebral fracture predicts Clinical fracture in post

menopausal women: The Fracture Intervention Trial (FIT). *Bone*, 23: (supp) S151.

TOGERSON, D.J.; CAMPBELL, M.K.; THOMAS, R.E.; CUMMINGS, S., 1996. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. *Journal of Bone and Mineral Research*, 11:293-297.

TORRES, R.; MARCELINO, C.; VIEIRA, L.; BANDEIRA, F., 1998. Prevalência de osteoporose em 1441 mulheres encaminhadas para determinação da densidade óssea. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 42: (Supl) S182.

UUSI-RASI, K.; SIEVANEN, H.; VUORI, I.; HEINONEN, A.; KANNUS, P.; PASANEN, M.; RINNE, M.; OJA, P., 1999. Long-Term recreation gymnastics, estrogen use, and selected risk factors for osteoporosis fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*, 14:1231-1238.

VAN DER KLIFT, M.; DE LAET, C.E.D.H.; MCCLOSKEY, E.V.; HOFMAN, A.; POLS, HA., 2002. The incidence of vertebral fractures in men and women: The Rotterdam Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 17:1051-1056.

VAN STAA, T.P.; WEGMAN, S.; DE VRIES, F., 2001. Use of statins and risk of fractures. *Journal of the American Medical Association*, 285:1850-1855.

VARENNA, M.; BINELLI, L.; ZUCCHI, F.; GHIRINGHELLI, D.; GALLAZZI, M.; SINIGAGLIA, L., 1999. Prevalence of osteoporosis by educational level in a cohort of post menopausal women. *Osteoporosis International*, 9: 236-241.

WAGMAN, R.B.; MARCUS, M., 2002. Beyond bone mineral density – navigating the laboratory assessment of patients with osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87:4429-4430.

WEEL, A.E.; UITTERLINDEN, A.G.; WESTENDORP, I.C.; BURGER, H.; SCHUIT, SC.; HOFMAN, A.; HELMERHORST, T.J.; VAN LEEUWEN, JP.; POLS, HA., 1999. Estrogen receptor polymorphism predicts the onset of natural and surgical menopause. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84:3146-3150.

WEAVER, C.M.; PEACOCK, M.; JOHNSTON, C.C., 1999. Adolescent nutrition in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84:1839-1843.

WHANG, K.; ZHAO, M.; OIAO, M.; MUNDY, G., 2000. Administration of lovastatin locally in low doses in a novel delivery system induces prolonged bone formation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15:S225.

WHYTE, M.P.; OBRECHT, S.E.; FINNEGAN, P.M., 2002. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *New England Journal of Medicine*, 347:175-184.

WIELEN VAN DER, R.P.J.; LOWIK, M.R.H.; BERG VAN DEN, H.; HOFMAN, A., 1995. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet*, 346:207-210.

WILKIE, D.; BOWMAN, C.; LYGA, A., 2000. Cerivastatin increases cortical bone formation in OVX rats. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15:S549.

YAMADA, Y.; MIYAUCHI, A.; GOTO, J.; TAKAGI, Y.; OKUIZUMI, H.; KANEMATSU, M.; HASE, M.; TAKAI, H.; HARADA, A.; IKEDA, K., 1998. Association of a polymorphism of the transforming growth factor- β 1 gene with genetic susceptibility to osteoporosis in post menopausal Japanese women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 13:1569-1576.

ZIMERING, M.B.; CRUZ, F.; CARSELLI, C., 2001. Angiotensin-converting enzyme inhibitor drug was associated with significant increase in lumbar spine bone mineral density in older community-dwelling men with low bone mass. *Proceedings of The 83rd Annual meeting of The Endocrine Society*, S478. Denver.

ZIMMERMAN, S.I.; GIRMAN, C.J.; BUIE, V.C., 1999. The prevalence of osteoporosis in nursing home residents. *Osteoporosis International*, 9:151-157.

ANEXOS

6.Densitometria óssea

Região	BMD g/cm ²	escore T
Coluna lombar.....		
Colo do fêmur.....		
T de Ward.....		
Trocânter.....		

8. Pêso.....Altura.....IMC.....**7.Dados laboratoriais**

25-hidroxivitamina-D sérica ng/ml

8.Dados radiológicos

Índice de deformidade vertebral (espinhal).....

Fraturas torácicas.....T4(),T5(),T6(),T7(),T8(),T9(),T10(),
T11(),T12()

Fraturas lombares.....L1(),L2(),L3(),L4(),L5()

9. PTH.....TSH.....