

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA**

**RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE VITAMINA D SÉRICA COM RESULTADOS  
DA ULTRASSONOMETRIA ÓSSEA DO CALCÂNEO EM IDOSAS QUE  
FREQUENTAM O PARQUE DO IDOSO DA CIDADE DE MANAUS-AMAZONAS.**

**EULER ESTEVES RIBEIRO**

**Porto Alegre**

**2006**

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA**

**RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE VITAMINA D SÉRICA COM RESULTADOS  
DA ULTRASSONOMETRIA ÓSSEA DO CALCÂNEO EM IDOSAS QUE  
FREQUËNTAM O PARQUE DO IDOSO DA CIDADE DE MANAUS-AMAZONAS.**

**Tese de Doutorado apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da  
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do  
Sul, para obtenção do título de Doutor.**

**EULER ESTEVES RIBEIRO**

**Orientador: Antonio Carlos Araújo de Souza**

**Porto Alegre**

**2006**

***Aos meus pais  
José Meneses Ribeiro (In memoriam) e  
Darlinda Esteves Ribeiro  
com amor e saudades.***

## **AGRADECIMENTOS**

A todos que tornaram possível a realização deste trabalho, em especial aos idosos participantes do estudo.

Ao Dr. Antonio Carlos Araújo de Souza pela orientação deste trabalho e amizade.

Ao Prof. Yukio Moriguchi pelo estímulo ao estudo da Geriatria e realização deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica do Instituto de Geriatria e Gerontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, em especial a todos os professores que auxiliaram na minha formação em nível de Doutorado.

Ao Centro de Idosos de Manaus-Amazonas onde foi conduzida a investigação aqui apresentada.

Aos amigos de todas as horas, de todos os dias, de todos os anos, pelo apoio, companheirismo e por compartilharem sonhos e ideais.

A minha esposa Ednea, filhos Euler e Ana Valéria, Gisela e Marco e aos queridos e amados netos João Victor, Giullia e Gabriel. A vocês todo o meu amor

e um agradecimento cheio de gratidão pelo apoio incondicional aos meus sonhos e lutas.

Agradeço a Deus por todas as oportunidades que tive.

## RESUMO

**Introdução:** o envelhecimento populacional aumenta o número de idosos e a prevalência de doenças como a osteoporose que está associada a fraturas. Entre os fatores que poderiam diminuir o risco de fraturas está a exposição solar, diretamente relacionada com a produção da pró-vitamina D3. Entretanto, é questionado se mulheres que vivem em áreas tropicais, como a Amazônia, poderiam ter uma diminuição no risco de osteoporose e fraturas. Para este tipo de avaliação a ultrassonometria de calcâneo (USO) poderia ser uma boa alternativa, porque é barata, fácil de ser medida e não expõe os indivíduos à radiação.

**Objetivos:** estimar a prevalência de três diferentes grupos de desvio-padrão (DP<-1, DP<-1<-2,5 e DP<-2,5) determinados pela USO e sua associação com fatores biológicos, ambientais e de saúde relacionados à osteoporose em mulheres idosas que vivem na comunidade de Manaus-AM.

**Metodologia:** estudo conduzido em duas fases. A primeira com um delineamento retrospectivo, observacional e descritivo. Na primeira, 997 mulheres fizeram o exame de USO de calcâneo e foram classificadas nos três grupos <-2,5, SD >-1<-2,5 DP e SD <-1 analisando a sua associação com o índice de massa corporal (IMC) e idade. A seguir um estudo transversal, observacional, descritivo-analítico com 136 mulheres incluídas no primeiro estudo foi realizado investigando variáveis antropométricas, clínicas, níveis plasmáticos de cálcio, 25-Vitamina D3, 1,25-Vitamina D3, hemograma, história prévia de doenças, história de exposição solar, fraturas prévias e ingestão regular de leite.

**Resultados:** na primeira fase a prevalência dos grupos DP foi: DP<-2,5 = 23,0% (229), DP<-1<2,5 = 53,2% (530) e DP<-2,5 = 23,6% (238). Mulheres com DP<-2,5 apresentaram valores de IMC significativamente mais baixos ( $p=0,016$ ) e também idade mais elevada ( $p=0,007$ ). Na segunda fase, mulheres com BUA<20% apresentaram níveis mais baixos de 1,25 vitamina D3 e altos níveis de monócitos tanto quanto maior frequência de história prévia de fraturas.

**Conclusão:** resultados sugerem possível associação de valores baixos de BUA com osteoclastogênese e história prévia de fraturas. O estudo corrobora a possibilidade da utilização da USO em levantamentos epidemiológicos.

## ABSTRACT

**Introduction:** the population aging has increased the number of elderly and consequently, the prevalence of diseases such as osteoporosis, that causes loss of bone mass and bone quality that causes frailty on pos-menopausal women. Among the factors that could decrease the risk of fractures is the exposition to sunlight since this is directly related to production of the D3 pro-vitamin. The ultrasonometric calcaneum (USO) would be a good alternative to evaluated the fracture risk because it is cheaper, easier to measure and don't expose the individuals to radiation. **Objectives:** estimate the prevalence of different standard deviation groups determined by the USO (DP<-1, DP<-1<2-2,5e DP-<2,5) and its associations with biological, ambient and health factors related to osteoporosis in elderly women in the community of Manaus-AM. **Methodology:** the study was made in two stages. The first stage design was retrospective, observational, and descriptive, in a non-probabilistic sample of community of the Parque Municipal do Idoso at Manaus-AM. In this first stage, 997 women did the USO exam and were classified in three groups: SD<-2,5, SD >-1<-2,5DP and SD <-1. Association analysis of these groups and fracture risk, body mass index (BMI) and age was performe. The second stage was a transversal, observational, descriptive-analytical study including 136 women of the first study and was investigated anthropometric, clinic, plasmatic calcium levels, 25-D3 and 1,25-D3 vitamin, haemogram, previous disease history, sunlight exposition story, previous fractures and regular milk ingestion report. **Results:** in the first stage the prevalence of SD groups USO determined was: DP<-2,5 = 23,0% (229), DP<-1<2,5 = 53,2% (530) e DP<-2,5 = 23,6% (238). Women from DP<-2,5 presented significantly lower BMI values and also higher age factor ( $p=0,007$ ). On the 2<sup>nd</sup> stage it was only observed association among percentiles of  $\leq 20\%$ , lower 1,25-D3 vitamin levels and higher monocyte levels as well as a higher frequency of previous fractures. **Conclusion:** results suggested association among BUA <20%, osteoclastogenesis and with history of previous fractures. Recent prospective study published in the literature suggests that BUA levels could be a general and osteoporotic fractures predictor in post-menopausal women. The study corroborate the possible USO application in epidemiological surveys.

## SUMÁRIO

RESUMO.....	6
ABSTRACT.....	8
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	13
LISTA DE FIGURAS.....	16
LISTA DE TABELAS.....	18
INTRODUÇÃO.....	21
1 REFERENCIAL TEÓRICO.....	24
1.1 <i>Epidemiologia do envelhecimento populacional</i> .....	25
1.2 <i>Osteoporose como doença associada ao envelhecimento</i> .....	28
1.3 <i>Fatores de risco para osteoporose</i> .....	33
1.4 <i>Métodos de avaliação da densidade mineral óssea</i> .....	34
1.5 <i>Ultra-sonografia óssea de calcâneo na avaliação do risco de fraturas</i> .....	37
1.6 <i>Modulação da vitamina d<sub>3</sub> e osteoporose</i> .....	45
1.7 <i>Tese</i> .....	57
2 OBJETIVOS.....	58
2.1 <i>Objetivo geral</i> .....	59
2.2 <i>Objetivos específicos</i> .....	59

<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>61</b>
3.1	<i>Delineamento.....</i>	<i>62</i>
3.2	<i>População e amostra.....</i>	<i>63</i>
3.3	<i>I Etapa do estudo.....</i>	<i>65</i>
3.4	<i>II Etapa do estudo.....</i>	<i>66</i>
	3.4.1 <i>Seleção da amostra.....</i>	<i>66</i>
	3.4.2 <i>Critérios de inclusão.....</i>	<i>66</i>
	3.4.3 <i>Critérios de exclusão.....</i>	<i>67</i>
	3.4.4 <i>Logística da coleta das variáveis.....</i>	<i>68</i>
3.5	<i>Análise estatística.....</i>	<i>71</i>
3.6	<i>Aspectos éticos.....</i>	<i>72</i>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>74</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>98</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>116</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>117</b>
<b>8</b>	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>xx</b>
<b>9</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>xx</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	percentagem
$\chi^2$	qui-quadrado
BQI	Índice de Qualidade Óssea
BUA	Atenuação do som
Ca	Cálcio
CABP	Proteínas ligantes ao cálcio
CONEP	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
CV	Coefficiente de variação
DATASUS	Base de dados do Sistema Único de Saúde
DMSO	Densidade mineral óssea
(DEXA)	Absorciometria de Energia Dupla de raios X
DP	Desvio padrão
EP	Erro padrão
F	Número de fraturas
FDA	Food and Drug Administration
$\text{g/cm}^3$	Gramas por centímetro cúbico
$\text{g/cm}^2$	Gramas por centímetro quadrado
HÁLE	Expectativa de vida saudável
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HTR	Reposição hormonal
IAM	Infarto agudo do miocárdio

IC95	Intervalo de confiança a 95%
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de desenvolvimento humano
IDHM-L	Índice de longevidade
IMC	Índice de massa corporal
Kg	quilogramas
Km <sup>2</sup>	Quilômetro quadrado
Kg/m <sup>2</sup>	quilograma por metro quadrado
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
mg/dL	miligramas por decilitro
mm	milímetro
mmHg	milímetros por mercúrio
N	tamanho da amostra
Nmol/l	Nanomol por litro
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Razão de Chance
P	Nível de significância
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA
PTH	Hormônio paratireóide
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
RIA	Radioimunoensaio
VA	Velocidade aparente
S	Índice Stiffness
SOS	Velocidade do som
SUS	Sistema Único de Saúde
VDR	Receptor da vitamina D
Vit D	Vitamina D
VLDL	Lipoproteínas de muito pequena densidade

TCQ	Tomografia Computadorizada Quantitativa
μl	Microlitros
μg	Microgramas por Mililitros
USO	Técnica de ultrasonometria óssea
UV	Raio ultravioleta

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Frequência de internações de mulheres com idade igual ou acima de 60 anos por fratura de fêmur em relação ao número total de internações por todas as outras causas, no ano de 2003 organizada a partir de informações disponíveis no Sistema de Informações de Saúde (DATASUS).<sup>4</sup> .....28
- Figura 2.** Árvore de decisão de manejo da osteoporose ou sua prevenção. Modificada de Silva.<sup>13</sup> DMO= densidade mineral óssea; VitD= vitamina D3, HTR= tratamento de reposição hormonal; F= número de fraturas.....44
- Figura 3.** Esquema geral da síntese da vitamina D<sub>3</sub> ativa (1.25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> no organismo). Fonte: Lips.<sup>17</sup> .....49
- Figura 4.** Modulação da homeostasia óssea via diversos fatores que levam à osteoporose. Esquema estruturado a partir do publicado por Lips.<sup>17</sup> ...54
- Figura 5.** Distribuição dos valores do índice de massa corporal (IMC) e idade em mulheres idosas que vivem na comunidade de Manaus, Amazonas-Brasil.....73
- Figura 6.** Distribuição dos valores do índice de massa corporal (IMC) em percentis por grupo de desvio-padrão de ultrassonometria de calcâneo de mulheres idosas que vivem na comunidade de Manaus, Amazonas-Brasil.....75

- Figura 7.** Distribuição dos valores de idade (anos) em percentis por grupo de desvio-padrão de ultrassonometria de calcâneo de mulheres idosas que vivem na comunidade de Manaus, Amazonas-Brasil.....77
- Figura 8.** Comparação na prevalência de doenças prévias entre os três grupos de mulheres com diferentes riscos de fratura. ....89
- Figura 9.** Comparação na prevalência de doenças prévias entre os três grupos de mulheres com diferentes riscos de fratura. GRA= grupo de risco alto; GRM= grupo de risco moderado; GRB= grupo de risco baixo.....90
- Figura 10.** Comparação do tempo de exposição diária ao sol e a frequência da amostra que trabalha regularmente em local fechado nos três grupos de mulheres com diferentes riscos de fratura. GRA= grupo de risco alto; GRM= grupo de risco moderado; GRB= grupo de risco baixo.....91
- Figura 11.** Frequência de mulheres idosas com parâmetros medidos e calculados a partir da ultrassonometria de calcâneo abaixo do percentil 20. Os valores foram: BUA<40, SOS<1567, BQI<53, T-score<-2,8.....93

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

- Tabela 1** Principais métodos diagnósticos de medida de densidade mineral óssea.<sup>13</sup> .....35
- Tabela 2.** Características demográficas e epidemiológicas gerais de Manaus-AM.....64
- Tabela 3.** Comparação do Índice de Massa Corporal (IMC) entre mulheres idosas que vivem na comunidade de Manaus-AM classificadas em três diferentes grupos de desvio-padrão pela técnica de ultrassonometria de calcâneo.....75
- Tabela 4.** Comparação da idade média entre mulheres idosas que vivem na comunidade de Manaus-AM classificadas em três diferentes grupos de desvio-padrão classificados pela técnica de ultrassonometria de calcâneo.....76

<b>Tabela 5.</b> Prevalência e razão de chance ( <i>Odds ratio</i> ) entre IMC (> 25 kg/m <sup>2</sup> ) em três diferentes grupos de desvio-padrão obtidos pela ultrassonografia de calcâneo e idade (> 75 anos) em uma amostra de mulheres que vivem na comunidade de Manaus, AM.....	79
<b>Tabela 6.</b> Características gerais da amostra de mulheres que vivem na comunidade de Manaus-AM participantes da segunda etapa do estudo.....	80
<b>Tabela 7.</b> Valores médios dos principais parâmetros avaliados na ultrassonometria de calcâneo em mulheres idosas que vivem na comunidade de Manaus-AM.....	81
<b>Tabela 8.</b> Correlação entre os parâmetros fornecidos pela ultrassonometria de calcâneo e variáveis associadas ao metabolismo ósseo.....	82
<b>Tabela 9.</b> Comparação dos parâmetros da ultrassonometria de calcâneo (USO) entre mulheres idosas que vivem na comunidade de Manaus-AM classificadas em três diferentes grupos classificados pelo desvio-padrão determinados pela ultrassonometria de calcâneo.....	84
<b>Tabela 10.</b> Comparação entre os níveis de vitamina D3 e hemograma entre os três grupos de desvio-padrão determinados por ultrassonometria de calcâneo em mulheres idosas que vivem na comunidade de Manaus, AM.....	86
<b>Tabela 11.</b> Distribuição dos percentis dos valores obtidos através da ultrassonometria de calcâneo em uma sub-amostra de mulheres idosas que vivem na comunidade de Manaus, AM.....	92

<b>Tabela 12.</b> Comparação de variáveis associadas ao metabolismo ósseo entre mulheres com percentis <20 e > 20 de parâmetros avaliados pela ultrassonografia de calcâneo.....	95
<b>Tabela 13.</b> Comparação de variáveis associadas à osteoporose em mulheres com parâmetros de ultra-sonometria de calcâneo com percentis <20 e $\geq$ 20.....	97
<b>Tabela 14.</b> Comparação entre os parâmetros da ultrasonometria de calcâneo descritos em outros estudos internacionais.....	103

# ***Introdução***

---

## INTRODUÇÃO

Com o fenômeno do envelhecimento populacional que ocorre tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, ocorreu um aumento na prevalência de doenças que aumentam a carga de morbidade e de mortalidade e a necessidade de se entender sua etiologia para a construção e implementação de estratégias preventivas (primárias, secundárias e terciárias).

Dentro das doenças que aumentam a carga da morbidade, a osteoporose é um destaque. A Osteoporose e as fraturas a ela associadas são um importante problema de Saúde Pública devido à morbidade, incapacidade física, diminuição de qualidade de vida e mortalidade relacionadas a esta doença, além do alto custo financeiro e social do tratamento.

Na sua etiologia, a deficiência de vitamina D, que é comum no idoso, é de grande relevância. A prevenção na deficiência desta importante vitamina ocorre através da exposição da luz solar (ultravioleta), alimentação rica em cálcio e suplementação vitamínica.

Devido ao papel significativo da exposição à luz para a síntese de vitamina D uma questão lógica emerge: em países tropicais onde a incidência solar é alta existiria baixa prevalência de deficiência de vitamina D. Existe ainda um número relativamente baixo de estudos a este respeito, praticamente não sendo encontradas investigações sobre este tema na população brasileira em bases de dados como o MEDLINE.

Dada à relevância do tema, a pesquisa aqui apresentada tem como objetivo investigar a associação entre os níveis séricos de vitamina D com a ultrasonometria de calcâneo em mulheres pós-menopáusicas brasileiras que vivem em região tropical (Amazonas).

## ***Referencial teórico***

---

# **1 REFERENCIAL TEÓRICO**

## **1.1 EPIDEMIOLOGIA DO ENVELHECIMENTO POPULACIONAL**

A melhoria das condições de vida nas sociedades contemporâneas, gerada pela produção de conhecimento e tecnologias voltadas ao aumento da qualidade de vida da população teve como consequência o aumento da expectativa de vida, verificando-se o crescimento da população idosa em vários países. Em termos demográficos, este fenômeno foi denominado de envelhecimento populacional, o qual foi impulsionado pela queda nas taxas de fecundidade e mortalidade precoce da população e por consequência aumento no número relativo e absoluto de idosos.<sup>1</sup>

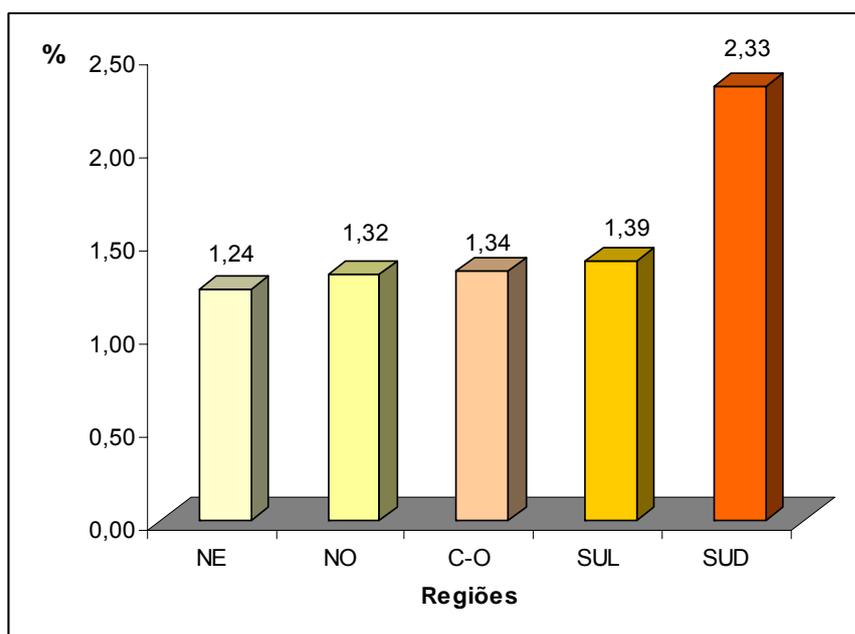
Dados do IBGE (2002) mostram que o peso relativo da população idosa brasileira, na década de 1990, era de 7,3%, ao passo que, em 2000, era de 8,6%. Isso equivale, de acordo com o último censo, a quase 15 milhões de pessoas com 60 anos ou mais de idade, contrapondo-se aos 10 milhões do Censo de 1991. Nesse curto espaço de tempo houve um aumento de cerca de 4 milhões de pessoas velhas na população total brasileira.<sup>2</sup>

Nos últimos 50 anos, a mortalidade nos países desenvolvidos declinou drasticamente. No Brasil ocorreu uma da expectativa de vida de 41 anos (em 1950) para quase 62 anos (1990). A projeção é de 70 anos em 2020. Entre 1980-2000 a proporção de idosos brasileiros passou de 6,1% para 8,6%. Em 2000 os dois estados com maior frequência de idosos eram o Rio de Janeiro (10,7%) e o Rio Grande do Sul (10,5%), sendo as capitais Rio de Janeiro (12,7%) e Porto Alegre (11, 8%) as que mais concentram idosos. <sup>1</sup>

Uma vez que a expectativa de vida é uma estimativa demográfica, a Organização Mundial da Saúde criou um novo indicador denominado Expectativa de vida saudável da população (em Inglês, *Healthy Life Expectancy*, HALE) que é baseado na expectativa de vida, mas também inclui um ajuste associado às condições de saúde da população. Este indicador mede o número equivalente de anos em que se espera que um indivíduo permaneça sem nenhum tipo de doença. Para tanto o índice baseia-se nas taxas de mortalidade e no estado de saúde da população. No Brasil, HALE para o sexo masculino cai para 57.2 anos de idade e do sexo feminino para 62.4 anos de idade. Ou seja, se estima que 50% dos indivíduos com estas idades já apresentem pelo menos um tipo de doença crônico-degenerativa. <sup>3</sup>

A osteoporose está incluída dentro das doenças que aumentam de prevalência com a idade, principalmente nas mulheres. A principal consequência desta morbidade é o aumento no risco de fraturas que idosas afetadas possuem. Apenas para fornecer um panorama geral, visto o dado ser genérico, apresentado

na Figura 1, mostra-se a freqüência de internações de mulheres com idade igual ou acima de 60 anos por fratura de fêmur em relação ao número total de internações por todas as outras causas no ano de 2003, organizada a partir de informações disponíveis no Sistema de Informações de Saúde (DATASUS).<sup>4</sup> Duas observações extraídas da análise da Figura 1 podem ser feitas: A primeira diz respeito à freqüência de fraturas de fêmur nas idosas, que ficou entre 1-2%. Em termos epidemiológicos esta freqüência pode ser considerada de relevância para a saúde pública. A segunda diz respeito à diferença na distribuição de freqüências das fraturas entre idosas que vivem nas regiões mais ao sul do Brasil (onde existiu maior número de internações) e as que vivem mais ao Norte (região tropical) do País. O dado é limitado uma vez que variáveis como acesso ao atendimento médico, condições socioeconômicas associadas à alimentação ou mesmo a suplementação de vitaminas ou medicamentos que aumentam a absorção do cálcio ser extremamente diferenciadas entre as regiões do Brasil. Entretanto, na sua generalidade os índices de fratura de fêmur apresentados na referida Figura podem ser considerados alarmantes.



**Figura 1. Frequência de internações de mulheres com idade igual ou acima de 60 anos por fratura de fêmur em relação ao número total de internações por todas as outras causas, no ano de 2003, organizada a partir de informações disponíveis no Sistema de Informações de Saúde (DATASUS).<sup>4</sup>**

## 1.2 OSTEOPOROSE COMO DOENÇA ASSOCIADA AO ENVELHECIMENTO

Como foi comentado anteriormente uma das principais causas que levam a fratura em pessoas idosas é a osteoporose. Esta doença é uma enfermidade crônica, multifatorial relacionada com o processo de envelhecimento biológico.

A osteoporose é caracterizada pela baixa densidade óssea e pela degeneração da microarquitetura óssea, que aumentam a fragilidade óssea e o risco de fratura.<sup>5</sup> É reconhecida clinicamente pela ocorrência de fraturas não

traumáticas, especialmente da coluna lombar (fraturas vertebrais) e do antebraço, e ainda pela ocorrência de fratura de fêmur após queda da própria altura.<sup>6</sup> A perda mais acentuada de massa óssea que ocorre nas mulheres a partir da perimenopausa é associada à insuficiência de estrogênio, condição da menopausa.<sup>7</sup>

A Organização Mundial da Saúde (OMS) sugeriu, a partir de um estudo realizado por um comitê de especialistas utilizando dados sobre a relação entre densidade mineral óssea e risco de fratura, a definição para osteoporose atualmente mais utilizada: densidade mineral óssea igual ou abaixo de 2,5 desvios-padrão da densidade média local para o adulto jovem (*T score*). Abaixo dessa densidade óssea, o risco de fratura não traumática aumenta de forma não linear.

Osteopenia foi então também definida como densidade mineral óssea entre 1 e 2,5 desvios-padrão abaixo da média para o adulto jovem.<sup>5</sup> Entretanto, existe uma limitação nestes padrões uma vez que os mesmos foram estabelecidos a partir de dados obtidos em populações caucasianas com idade igual ou superior a 65 anos. Ainda hoje existe a necessidade de validação destes escores para outras etnias e para grupos etários mais jovens como sugere estudos feitos por autores como Faulkner et al.<sup>8</sup>

Em termos epidemiológicos um grande número de casos de osteoporose foi inicialmente identificado em países desenvolvidos como é o caso dos Estados Unidos e Canadá. Utilizando a citada definição da OMS, estimava-se que, nos

Estados Unidos, no início da década de 90, cerca de 20% das mulheres de origem caucasiana, na pós-menopausa, tinham osteoporose, e 50% tinham osteopenia, sendo a prevalência de osteoporose na raça negra estimada em 8%, taxas ajustadas por idade, com base na densidade óssea do fêmur. <sup>9</sup>Estima-se ainda que o risco de fratura osteoporótica no decorrer da vida após a menopausa, para uma mulher branca americana, seja de cerca de 40%, sem contar as fraturas assintomáticas de vértebras.

Em indivíduos norte-americanos de etnia africana, o percentual estimado de mulheres que apresentam fratura de fêmur após cinquenta anos é de somente 6%.<sup>10</sup> A diferença interétnias é geralmente explicada pela diferença de densidade óssea, mas fatores relacionados à geometria óssea e à força muscular podem também ser importantes. <sup>11</sup>

Entretanto sua carga de morbidade é extremamente alta, visto que dentre as fraturas decorrentes da osteoporose na pós-menopausa, a mais grave é a fratura de fêmur que resulta, nos Estados Unidos, em até 20% de mortalidade no primeiro semestre após o evento, acarretando ainda uma perda de autonomia importante: metade dos pacientes que deambulavam antes da fratura se tornam incapazes de fazê-lo e um quarto dos pacientes requer cuidado domiciliar de longo prazo depois do evento.<sup>6</sup> A perda de qualidade de vida cuja causa é a fratura osteoporótica de fêmur estimada, foi superior a 60%, em média, no primeiro ano pós-evento.

Já em países da América Latina, a prevalência e incidência de osteoporose ainda foram pouco estudadas. Morales-Terra e Gutierrez-Urena <sup>12</sup> recentemente fizeram uma análise sobre esta morbidade na América Latina a partir de estudos transversais descritivos realizados em 20 países o acesso as informações foi feito através de base de dados eletrônicos. Adicionalmente foi aplicado um questionário a reumatologistas e especialistas em metabolismo ósseo. Os principais resultados salientados pelos autores são escritos a seguir:

No ano de 2000, a população da América Latina e do Caribe era de 544 milhões de pessoas com origem étnica diversa, ocorrendo na maioria dos países uma expectativa de vida mais alta do que 70 anos de idade e um significativo aumento da população idosa.

Estudos transversais e descritivos utilizando critérios da Organização Mundial da Saúde em mulheres com 50 anos relataram uma prevalência de osteoporose vertebral entre 12-18% e do fêmur proximal entre 8-22%.

Estudos de base comunitária realizados na Argentina relataram a ocorrência entre 263-331 fraturas de fêmur a cada 1000 mil pessoas com idade igual ou superior a 50 anos.

Estudos baseados em dados hospitalares conduzidos na Colômbia, Chile, Brasil, México, Panamá, Peru e Venezuela relataram uma prevalência entre 40-362 fraturas do quadril a cada 100 mil pessoas com idade igual ou superior a 50

anos. Entre 17-37% dos indivíduos que sofreram fratura de fêmur morreram no primeiro ano após a fratura.

Segundo revisão apresentada no estudo de Silva<sup>13</sup> os estudos brasileiros sobre densidade óssea e prevalência de osteoporose, disponíveis no sistema MEDLINE, LILACS e no periódico *Radiologia Brasileira*, do Colégio Brasileiro de Radiologia, são muito escassos, apenas dois são listados e se referem a amostras populacionais pequenas e não aleatórias, utilizando padrões de densidade óssea de validade limitada. (Azevedo et al.<sup>14</sup> E Marone et al.<sup>15</sup>).

Nesta revisão não foi encontrado publicações de estudos brasileiros sobre fatores de risco/prognósticos naquelas fontes. Por outro lado, foi surpreendentemente reduzida. Pouco mais de 17 mil, o total de admissões hospitalares por fratura de fêmur de mulheres a partir de cinquenta anos, registradas no SUS, em 2001, sendo que os Estados do Rio de Janeiro e de São Paulo responderam por mais de 40% dessas internações. As fraturas registradas pelo SUS corresponderiam a uma incidência de fratura de fêmur, na Região Sudeste, com ou sem as correções para estimar o número de casos atendidos, de cerca de um quarto da observada na população branca de países desenvolvidos, no início da década de 70 considerando-se uma cobertura de 80% pelo SUS, mesmo que se devam levar em conta outras limitações desses dados para fazer inferências sobre a incidência da doença. Como a Figura 1 apresentada neste estudo foi baseada em um total de 19.005 internações em mulheres com idade

igual ou acima de 60 anos, parece que o quadro pouco epidemiológico relacionado à internação por fratura de fêmur pouco mudou.<sup>13</sup>

O impacto social da osteoporose também é muito grande porque os custos são altos, em grande parte graças aos recursos despendidos no tratamento de fraturas de fêmur. Nos Estados Unidos os gastos médicos diretos com fraturas osteoporóticas foram estimados em 13,8 bilhões de dólares, em 1995, relativos a 432 mil internações hospitalares, consultas médicas e admissões em *nursing homes*, sem levar em conta os gastos com o cuidado domiciliar de longo prazo.<sup>10</sup>

### 1.3 FATORES DE RISCO PARA OSTEOPOROSE

Além da idade, existem diversos fatores que podem aumentar o risco da mulher vir a desenvolver osteoporose, no período pós-menopáusicos. Entre estes podemos citar: (1) etnia: mulheres caucasianas e asiáticas são mais suscetíveis a osteoporose; (2) baixo peso corporal: perda de peso pode se refletir em perda de massa óssea e menor armazenamento de gorduras associadas à produção de estrógeno também aumentando a suscetibilidade a osteoporose; (3) menopausa precoce e menarca tardia estão associadas a um baixo pico de massa óssea, também em função da modulação hormonal do estrogênio; (4) sedentarismo; (5) história prévia de fratura após 50 anos; (6) história familiar de osteoporose, indicando influência genética; (7) patologias como o hiperparatireoidismo; (8) uso

de medicamentos como os corticóides; (8) ingestão deficiente de vitamina D e cálcio; (9) baixa exposição solar.

Ainda que existam outros aspectos que contribuem para o risco de fraturas em indivíduos idosos, como é o caso da geometria óssea, a demência senil, a perda da força muscular no quadríceps, acuidade visual e estabilidade visual que aumentam a propensão de quedas, dificilmente idosos sofrem fraturas se já não apresentam redução de massa óssea em nível de osteopenia ou de osteoporose.

Com base neste panorama epidemiológico a elaboração de estratégias de controle e prevenção de osteoporose em mulheres idosas é de grande interesse em nível de saúde pública. Atualmente, o controle dos níveis de densidade óssea representa o principal meio de averiguação e acompanhamento da osteoporose.

A seguir são apresentados os principais métodos de avaliação da densidade mineral óssea que estão disponíveis.

#### 1.4 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA

Os métodos utilizados para mesurar a densidade mineral óssea dependem especificamente da absorção de radiação pelo esqueleto, provendo medidas quantitativas da massa óssea ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ,  $\text{g}/\text{cm}^3$ ). Segundo revisão do tema feita por Silva:<sup>13</sup>

“Sua acurácia é medida em termos do coeficiente de variação (CV) entre o peso das cinzas ósseas e o peso do conteúdo mineral ósseo (osso intacto) registrado pelo densitômetro. Além da acurácia na medida da densidade óssea, ou seja, acurácia diagnóstica, tem-se a acurácia prognóstica, vale dizer, aquela que mede a capacidade de prognosticar (sensibilidade, especificidade e valores preditivos), a partir da densidade óssea (classificada como normal, osteopenia ou osteoporose), num momento determinado, se uma mulher terá ou não fraturas osteoporóticas no futuro.”<sup>13</sup>

Os principais métodos diagnósticos de densitometria óssea utilizados são sintetizados na Tabela 1.

**Tabela 1. Principais métodos diagnósticos de medida de densidade mineral óssea.**<sup>13</sup>

Métodos	Capacidade	Poder diagnóstico
Absorciometria de Energia Dupla de raios X (DEXA)	É capaz de medir partes centrais do esqueleto (coluna e fêmur).	É a técnica de densitometria mais utilizada atualmente no mundo, e é a incluída na tabela do SUS. Padrão-ouro no diagnóstico da osteoporose. 88% de especificidade.
Tomografia Computadorizada Quantitativa (TCQ)	Medida da absorção de raios X, pela utilização de um programa especial. A TCQ também é capaz de aferir a densidade de ossos axiais, sendo mais comumente usada para avaliar a densidade da coluna.	Bastante difundida no mundo, é uma técnica com menor acurácia.
Avaliação óssea com ultra-som	É uma técnica relativamente nova e barata. Os custos de capital foram estimados em 25 mil dólares. Não mede, todavia, a densidade mineral óssea propriamente dita	Quanto à capacidade de prever fraturas, as tentativas de comparação da sensibilidade do ultra-som com a da DEXA, para a coluna e fêmur, indicam que o ultra-som é menos sensível que a DEXA.

Legenda: DEXA= Absorciometria de Energia Dupla de raios X; TCQ= tomografia Computadorizada Quantitativa; CV= coeficiente de variação SUS=sistema único de saúde

Agência sueca de avaliação tecnológica realizou uma metanálise de estudos prospectivos de coorte<sup>16</sup> onde 12 trabalhos, selecionados pela qualidade metodológica foram analisados. Estes trabalhos foram realizados em 11 populações de mulheres e 90 mil pessoas-ano. A média de tempo de seguimento foi de 5,8 anos, e a idade das pacientes ao início dos estudos variou entre 57 a 83 anos. O resultado desta metanálise mostrou ser a DEXA o método densitométrico mais utilizado. Analisando a capacidade preditiva deste método para fratura de fêmur, o estudo de Marshall et al.<sup>16</sup> obteve uma sensibilidade de 38%, uma especificidade de 88% e um valor preditivo positivo de 36%, tomando como ponto de corte um desvio-padrão abaixo da média de densidade óssea ajustada por idade da coorte e considerando normal a curva de distribuição da densidade óssea. Portanto, o DEXA é considerado o padrão-ouro no diagnóstico da osteoporose.

Sendo que a densidade óssea é o principal determinante da resistência mecânica do osso e do risco de fraturas<sup>17</sup>, outras variáveis, como é o caso da qualidade óssea ou também chamada microarquitetura trabecular, são difíceis de serem avaliadas e utilizadas na clínica médica. Uma vez que a microarquitetura trabecular é responsável por cerca de 30 a 50% da resistência mecânica do osso,<sup>18</sup> é observado que em idosos, além da perda da resistência óssea causada pela diminuição da densidade mineral óssea esta também é acompanhada por mudanças estruturais que tornam o osso ainda mais fragilizado.<sup>19</sup>

## 1.5 ULTRA-SONOGRAFIA ÓSSEA DE CALCÂNEO NA AVALIAÇÃO DO RISCO DE FRATURAS

Na revisão de Castro et al.<sup>20</sup> sobre os prós e contras do uso da ultrasonometria óssea de calcâneo, obtém-se a informação de que a ultrasonometria surgiu na pesquisa clínica há cerca de 20 anos atrás como um método que potencialmente forneceria uma medida quantitativa e reproduzível da qualidade óssea. Para estes autores, avanços na área de engenharia mecânica permitiram o aperfeiçoamento da técnica. A padronização da mesma feita por Langton em 1984 possibilitou a construção de aparelhos utilizáveis na clínica médica. Longe de substituir a análise da densidade mineral óssea, a técnica de ultrasonometria (USO) pode ajudar no rastreamento de um número grande de mulheres por ser uma técnica que possui as seguintes vantagens: baixo custo, praticidade, curto tempo de exame e ausência de radiação ionizante.<sup>21</sup> Apesar destas vantagens algumas controvérsias relacionadas ao seu uso, como é o caso da precisão e dos coeficientes de variação, ainda persistem.

Castro et al.<sup>20</sup> salientam ainda que nos Estados Unidos a *Food and Drug Administration* (FDA) tem liberado o uso clínico de alguns equipamentos de ultrasonografia óssea, em especial aqueles que utilizam o calcâneo como sítio de medida e sistemas de transmissão da onda sonora com acoplamento em gel ou água.

O uso predominante do calcâneo na ultrasonometria está associado à estrutura desta área óssea. O calcâneo é constituído predominantemente por

osso trabecular, é metabolicamente ativo e a superfície das trabéculas paralelas é de fácil acessibilidade. Esta condição reduz erros de posicionamento do pé no momento em que o exame é feito.<sup>22</sup>

Em termos teóricos o USO de calcâneo está baseado na observação de que uma onda sonora, ao atravessar um dado material poroso, pode sofrer alterações em sua velocidade e amplitude. Este seria o caso quando uma onda sonora atravessa o tecido ósseo: caso este tecido apresente modificações estruturais apresentará alteração na transmissão das ondas. Assim, a técnica utiliza um recipiente com dois transdutores montados no mesmo eixo (emissão e recepção). O pé (calcanhar) é submerso neste recipiente com água e detergente. O uso de detergentes tem como objetivo a redução da tensão superficial das bolhas de ar ajudando a melhorar o erro de precisão do equipamento. Já os transdutores são conectados a um computador permitindo que haja a emissão da onda sonora em uma frequência pré-estabelecida. É importante salientar que a técnica é automatizada, e feita através do uso de medidas matemáticas presentes no programa de computador sem que ocorra qualquer interferência do examinador.<sup>20</sup>

As principais medidas associadas à avaliação por ultra-sonometria do calcâneo são: **a velocidade do som (SOS), a velocidade aparente (VA), a atenuação do som (BUA) o índice Stiffness (S)**. Este último foi desenvolvido no equipamento da Lunar.

**Velocidade do som (SOS):**<sup>20</sup> é a velocidade de transmissão da onda sonora quando esta atravessa o tecido ósseo em uma frequência de 150 a 300 KHz. É determinada pelo quociente entre a largura do osso avaliado e o tempo gasto pela onda sonora em atravessar tal osso. É expressa em m/s. Uma vez que é dependente da largura óssea não é possível fazer comparações entre SOS de diferentes locais do corpo. A SOS está diretamente relacionada a propriedades elásticas do tecido ósseo. Ou seja, seu valor é diretamente proporcional à densidade ( $\rho$ ) e inversamente proporcional à elasticidade ( $E$ ). Ou seja, quanto mais sólido for o objeto maior será a velocidade do som (SOS).

**Velocidade aparente:**<sup>20</sup> é a velocidade do som no osso quando se despreza os valores da velocidade ao atravessar a interface de água e dos tecidos moles. Na prática esta velocidade não mostrou superioridade a SOS e por isto é pouco utilizada.

**Atenuação do som (BUA):**<sup>20</sup> representa a taxa de energia perdida pela onda sonora ao atravessar o tecido ósseo com uma frequência entre 300 a 600 KHz. O seu valor é expresso em dB/MHz e representa a inclinação da curva de interação versus absorção do som no tecido ósseo. A BUA é dependente da frequência de emissão da onda sonora, e por isto esta é pré-estabelecida na maioria dos equipamentos. A dificuldade de se definir a região do calcâneo na qual deve ser feita a medida de velocidade e de atenuação do som contribui para aumentar o coeficiente de variação do exame. A mesma está situada na porção

posterior do calcâneo (região circular de 12 a 20 mm) onde o processamento do sinal é feito automaticamente pelo programa do aparelho.

As principais limitações técnicas da utilização do USO que ainda não estão totalmente resolvidas e que são apontadas por Castro et al. incluem:

- (1) **Tensão superficial das bolhas de ar:** apesar do uso de detergente amenizar esta tensão a presença de bolhas de ar pode reduzir a acurácia do exame;
- (2) **Posicionamento do pé dentro do recipiente:** o coeficiente de variação do exame é alterado segundo o posicionamento do pé. Portanto é imprescindível que o mesmo seja posicionado corretamente.
- (3) **Presença de maior ou menor quantidade de tecido adiposo:** A proporção das partes moles é variável entre os indivíduos. Uma vez que o som apresenta menor velocidade no tecido adiposo em relação ao tecido ósseo, o valor da velocidade do som em indivíduos obesos ou com edema do calcâneo pode estar falsamente reduzido. Portanto, a interpretação do exame nestas pessoas deve ser feita da maneira criteriosa.
- (4) **Diferença do calcâneo direito e esquerdo:** Em consequência da orientação preferencial das trabéculas ósseas no pé direito e esquerdo, o valor de atenuação do som pode ser diferente nos dois

pés.<sup>22</sup> Portanto é recomendável que seja escolhido um pé para fazer exames comparativos.

- (5) **Valores de referência na população brasileira:** os valores normais de referência para o exame devem ser definidos regionalmente. Entretanto, para a maioria dos equipamentos faltam estes dados normativos. A falta dos mesmos é uma limitação no uso e interpretação dos resultados.
- (6) **Limiar de fratura:** até o presente momento ainda não existe consenso acerca do melhor T-score a ser utilizado pela USO na classificação de risco de fraturas.

Apesar destas limitações, estudos descritos na literatura têm demonstrado a validade do método.<sup>22,23,24</sup> O risco relativo de fratura medido pela USO estimado a partir de diversos estudos varia entre 1,65 a 2,8. Estes valores são semelhantes aos observados para a densitometria óssea de coluna lombar e quadril, sugerindo que a USO de calcâneo avalia o risco de fratura com a mesma eficiência que a densitometria óssea.<sup>20</sup>

Já um outro estudo que pode ser destacado é o de Rosenthal et al.<sup>25</sup> que determinou a efetividade da ultra-sonometria de calcâneo na predição de mudanças minerais ósseas na espinha lombar e no pescoço femoral em resposta ao tratamento da osteoporose. Entretanto o estudo mostrou que a USO não reflete tais mudanças e que, portanto não substitui a medida por absorptometria por raio X-dual (DEXA).

Castro et al.<sup>20</sup> destacam ainda que o fato de os riscos avaliados pela USO e pela densitometria óssea serem independentes corrobora a idéia inicial de que os dois exames avaliam diferentes propriedades do tecido ósseo. Destacam ainda que alguns autores tenham sugerido a combinação das duas técnicas em pacientes com osteoporose com a perspectiva de aperfeiçoar a predição de fraturas.<sup>24</sup>

É interessante comentar que estudos adicionais continuam sendo feitos com a perspectiva de aperfeiçoar o método. Pande et al.<sup>26</sup> recentemente propuseram a modificação do índice do calcâneo como uma alternativa para melhorar a correlação com a densidade mineral óssea do pescoço do fêmur e o radio distal. A modificação proposta mostrou uma correlação significativa com outras medidas. Por ora, tais investigações precisam avançar para serem incorporadas de modo apropriado aos equipamentos de avaliação por ultrasonometria de calcâneo.

Com os aprimoramentos da técnica da USO a mesma está sendo dia-a-dia utilizada em estudos populacionais. Entre os trabalhos recentemente publicados podemos destacar o estudo das características ultra-sonométricas ósseas e a secreção de hormônio de crescimento (GH) em pacientes asmáticos com terapia crônica de corticosteróides realizado por Malerba et al.<sup>27</sup> No caso os resultados mostraram que o tratamento produziu efeito negativo na secreção do GH e a qualidade óssea avaliada pelo USO.

Além dos métodos de diagnóstico que permitem o acompanhamento da evolução da densitometria mineral óssea ou da qualidade óssea, como é o caso da USO, estratégias preventivas para diminuir a velocidade de perda óssea ou mesmo estancá-la começaram a ser desenvolvidas. Entre estas pode ser citada a hormonioterapia, suplementação com vitamina D e cálcio e uso de alendronato (entre outras medicações que agem de modo positivo na densidade mineral óssea). Como muitas vezes todos estes instrumentos podem ser combinados (desde o tipo de medida de densidade mineral óssea até o tratamento) Silva propõe uma árvore de decisão para o manejo da osteoporose ou sua prevenção, baseada na combinação destes instrumentos. A Figura 2 transcreve tal árvore de decisão.

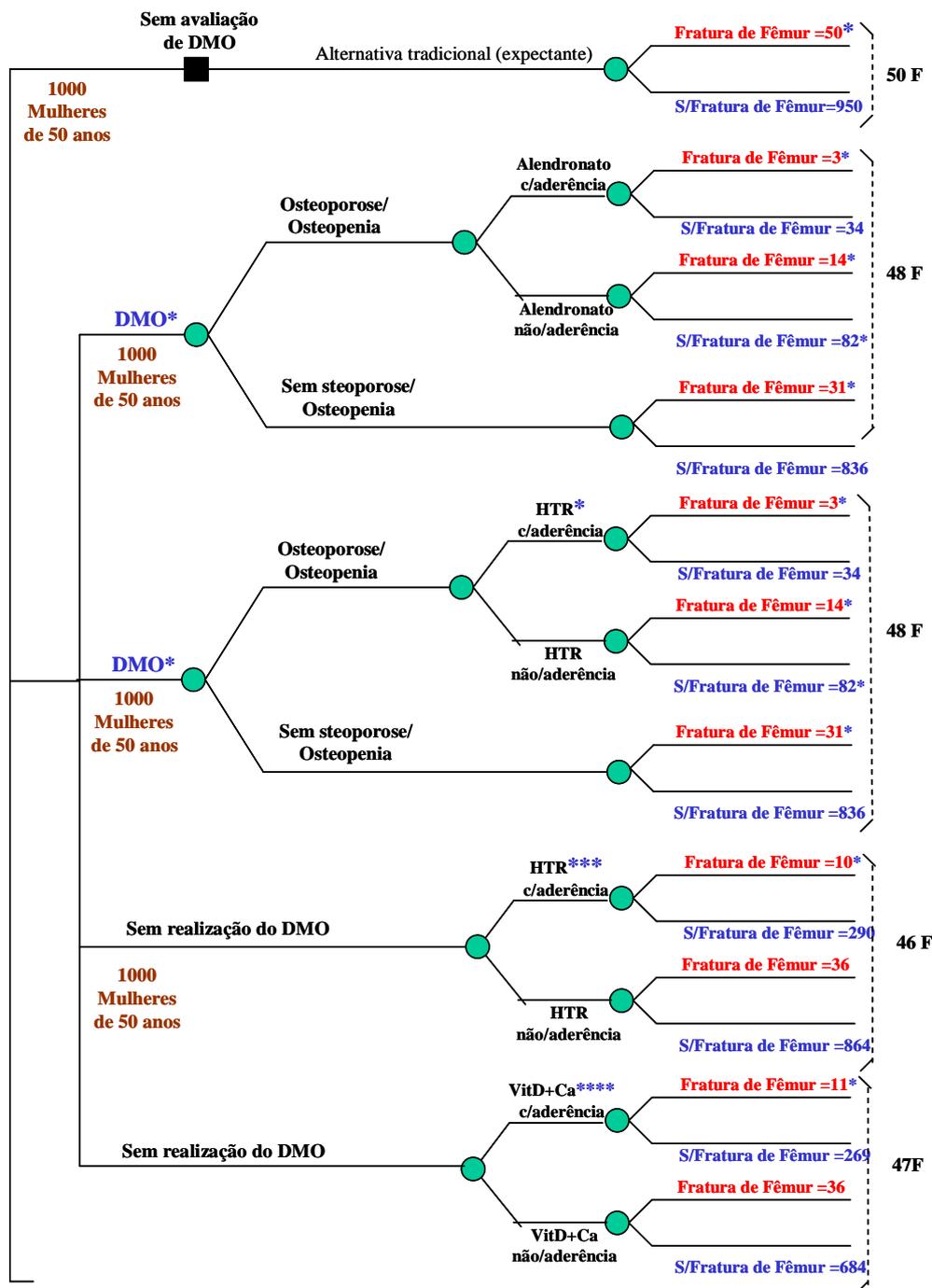


Figura 2. Árvore de decisão de manejo da osteoporose ou sua prevenção. Modificada de Silva.<sup>13</sup> DMO= densidade mineral óssea; VitD= vitamina D3, HTR= tratamento de reposição hormonal; F= número de fraturas.

A partir da construção desta árvore de decisão a autora chama a atenção de que, apesar da quantidade de evidências sobre a eficiência do tratamento com vitamina D e cálcio ainda não serem muitas, os efeitos adversos desses suplementos são mínimos. Assim, a alternativa vitamina D e cálcio poderiam ser considerados na árvore de decisão uma “abordagem populacional”, relevante e de extremo baixo custo.<sup>13</sup>

Nestes termos, a sugestão de Silva<sup>13</sup> poderia ser considerada relevante para países em desenvolvimento, principalmente em regiões cujo perfil socioeconômico é mais baixo.

Por tal motivo, estudos adicionais sobre os níveis de vitamina D relacionados com questões ambientais como a exposição à luz ultravioleta também são relevantes e devem ser mais explorados aqui no Brasil.

## 1.6 MODULAÇÃO DA VITAMINA D<sub>3</sub> E OSTEOPOROSE

A vitamina D<sub>3</sub> é uma molécula amplamente presente na natureza estando presente tanto em plantas quanto em animais expostos à luz solar. O principal papel fisiológico da vitamina D<sub>3</sub> nos animais e seres humanos é aumentar a absorção do cálcio e fosfato que contribuem para a mineralização do esqueleto.

No caso, a deficiência de vitamina D<sub>3</sub> produz efeitos negativos sobre o metabolismo. Em crianças, ela impede que a cartilagem se calcifique, causando o

raquitismo. Nos adultos, a matriz óssea não mineraliza causando a osteomalacia. A associação entre a falta de luz do sol e o raquitismo aconteceu no início do século dezenove. Cem anos depois, por volta de 1920, um experimento mostrou que o raquitismo poderia ser curado através da exposição solar dos indivíduos afetados.

Passados 50 anos (1967) desta descoberta, Chalmers et al. observaram que a osteomalacia era uma afecção mais comum do que o esperado, sendo mais prevalente em mulheres idosas. Estes autores também relataram que fraturas de quadril estavam freqüentemente associadas a osteomalacia. Entretanto, nas idosas a osteomalacia parecia ser menos severa do que nos outros grupos de risco. Tal forma menos severa parecia estar relacionada com insuficiência de vitamina D<sub>3</sub> ou inadequação, causando a estimulação das glândulas paratireóides, que por sua vez levava a uma alta taxa metabólica do osso, perda óssea e fraturas de quadril.

Nos últimos vinte anos, numerosos artigos foram publicados sobre deficiência de vitamina D<sub>3</sub> e suas conseqüências nas pessoas idosas, bem como sobre mecanismos biofisiológicos deste hormônio esteróide.

Um resumo da síntese e função da vitamina D inclui as seguintes informações obtidas a partir da revisão de Lips<sup>28</sup>: A vitamina D<sub>3</sub> ou colecalciferol é uma molécula sintetizada na pele. A molécula precursora é a 7-deidrocolesterol que é convertida sob a ação dos raios ultravioletas (UV) na previtamina D<sub>3</sub>. Esta é lentamente isomerizada em vitamina D<sub>3</sub>. A vitamina D liga-se a uma proteína

ligante da vitamina D e então é transportada na corrente sangüínea. Alguns nutrientes também contêm vitamina D<sub>3</sub>, tais como gordura de peixe, ovos e produtos lácteos.

Outras fontes de acesso à vitamina D<sub>3</sub> ou similares também existem. Por exemplo, uma outra vitamina que possui metabolismo similar à vitamina D<sub>3</sub>, é a vitamina D<sub>2</sub> (também denominada ergocalciferol). Esta última se origina da irradiação do ergosterol, que é um dos principais tipos de esteróis de plantas. Esta vitamina D<sub>2</sub> muitas vezes é adicionada a produtos lácteos e preparações multivitamínicas.

A síntese da forma ativa da vitamina D<sub>3</sub> passa por um processo que envolve diversos órgãos do corpo (pele, fígado, rins e modulação pelas glândulas paratireóides). Um esquema geral da mesma pode ser observado na Figura 3.

A produção da 1,25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> pelos rins é altamente controlada e está sob um controle de retro alimentação negativa (*feedback*), que é feito pela quantidade de cálcio circulante na corrente sangüínea. Ou seja, quando os níveis de cálcio plasmático caem, ocorre estímulo para que a 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> seja transformada na 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> nos rins. Uma vez sintetizado, este hormônio é liberado na corrente sangüínea, e estimula a síntese das proteínas ligantes ao cálcio (*Calbiding proteins*, CABP) que irão atuar principalmente no intestino delgado, rins e ossos, no sentido de aumentar a absorção, reabsorção de cálcio e síntese de ossos, respectivamente.

No caso, como a vitamina D<sub>3</sub> é um hormônio esteróide, ela consegue atravessar a membrana plasmática que é lipofílica sem precisar gastar energia ou de algum receptor específico. A especificidade da sua ação ocorre porque dentro do citoplasma das células-alvo existem receptores protéicos para a vitamina D<sub>3</sub> (VDR) nos quais este hormônio liga-se formando um complexo hormônio-receptor. Nesta forma, tal complexo migra para o núcleo e liga-se diretamente no DNA estimulando ou inibindo a transcrição e síntese de proteínas específicas.

Quando os níveis plasmáticos de cálcio e fósforo sobem, estes inibem a continuidade da síntese da 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> pelos rins que passa a produzir outro metabólito, a 24,25- dihidroxivitamina D<sub>3</sub>. A função desta molécula ainda não está totalmente esclarecida. O outro tipo de controle de produção da vitamina D<sub>3</sub> é via ação do hormônio paratireóide (PTH). Este hormônio aumenta o cálcio sérico já que estimula a reabsorção óssea, aumento da reabsorção renal e estímulo a conversão da vitamina D renal no seu metabólito ativo. Já o cálcio sérico regula a secreção do PTH através de um mecanismo de retroalimentação.

Antes de se tornar possível medir os metabólitos da vitamina D<sub>3</sub>, suspeitava-se da sua deficiência através de sintomas físicos que incluíam dor nos ossos, fraqueza muscular e exames bioquímicos que incluíam níveis baixos de cálcio e fosfato e atividade elevada da fosfatase alcalina. Exame adicional de urina em pacientes com deficiência de vitamina D<sub>3</sub> também costumam apresentar excreção baixa de cálcio.

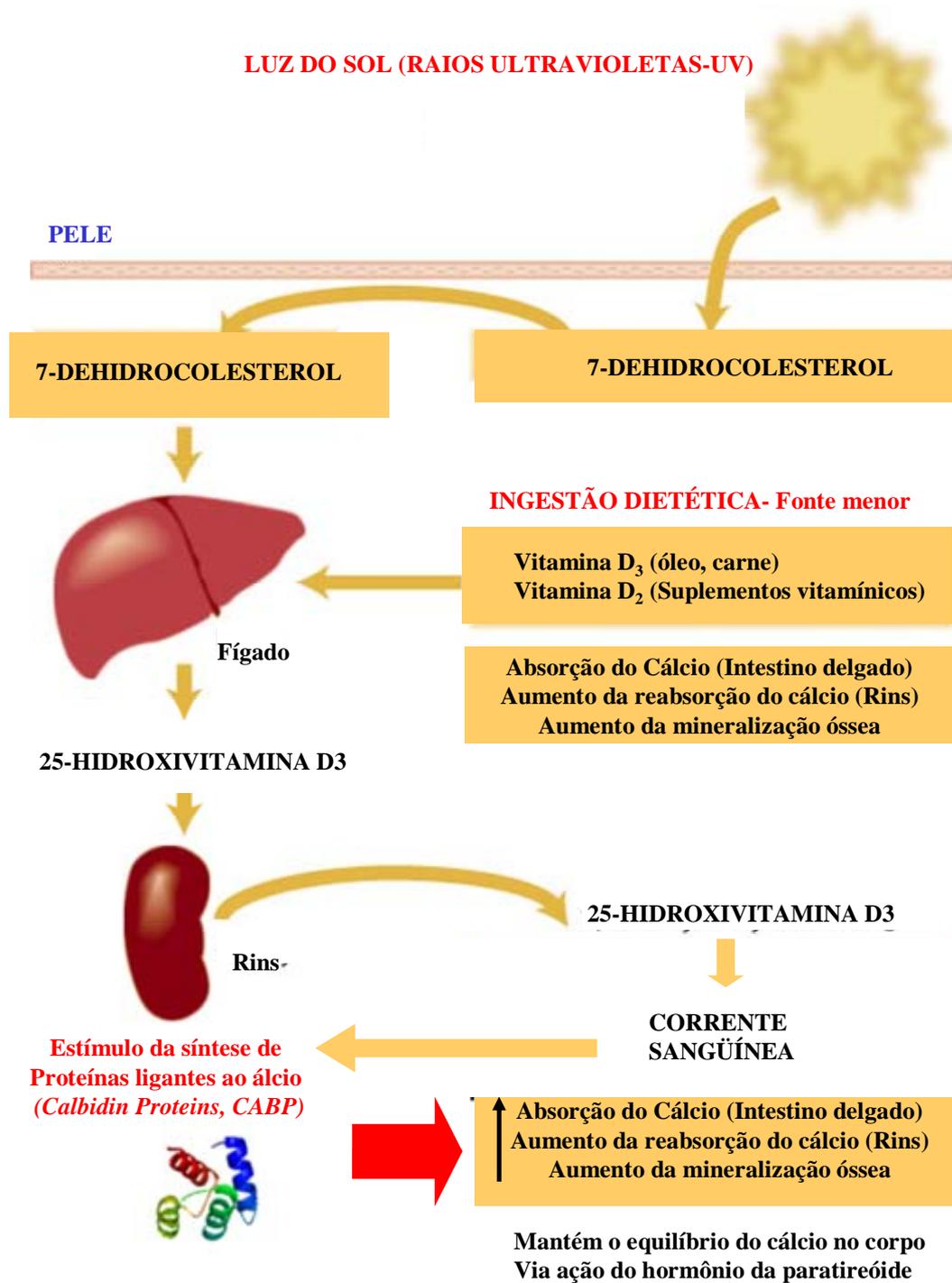


Figura 3. Esquema geral da síntese da vitamina D<sub>3</sub> ativa (1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> no organismo). Fonte: Lips.<sup>17</sup>

Ainda que este exame bioquímico já se encontre na rotina médica, faltam estudos de padronização como verificado por estudos internacionais comparados. De qualquer modo este exame bioquímico é valioso também para conduzir investigações sobre a modulação da vitamina D<sub>3</sub> sob a influência da interação envelhecimento-ambiente.

É importante salientar que a produção da 25 (OH) D<sub>3</sub> não está sob controle homeostático, mas sim depende do estilo de vida e características ambientais. Estas investigações parecem importantes uma vez que a literatura descreve diferenças associadas à produção de vitamina D<sub>3</sub> entre jovens e idosos. Estudos têm demonstrado que a formação de vitamina D<sub>3</sub> na pele é muito menos eficiente em idosos do que em adultos jovens.<sup>29</sup> Uma irradiação total do corpo feita por luz artificial UV em seis adultos jovens caucasianos e seis idosos da mesma etnia mostrou que o aumento da concentração da vitamina D<sub>3</sub> nos jovens foi quatro vezes maior do que nos idosos. Entretanto, a produção de vitamina D<sub>3</sub> cutânea permaneceu efetiva. Uma irradiação de 1.000 cm<sup>2</sup> de pele aumentou a concentração de 25(OH)D<sub>3</sub> de 20 para 60 nmol/litro em três meses, com uma exposição de 3 a 7 minutos três vezes por semana. Isto sugeriu que a exposição de 10 minutos da cabeça e dos braços (não protegidos) três vezes por semana já seria adequada para impedir a deficiência de vitamina D<sub>3</sub>.<sup>18</sup>

Ainda que a eficiência de produção de vitamina D<sub>3</sub> na pele a partir do precursor 7-deidrocolesterol diminua com o envelhecimento, a absorção de

vitamina D<sub>3</sub> é adequada até mesmo em idades muito avançadas. A suplementação com vitamina D<sub>2</sub> oral (50.000 IU) também leva a um aumento nos níveis de concentração de vitamina D<sub>2</sub>, tanto em jovens quanto em idosos. Por outro lado, alguns estudos apontam que determinadas doenças ou disfunções podem comprometer absorção da vitamina D<sub>3</sub>, como é o caso da doença celíaca ou também pode ocorrer diminuição da 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> (1.25-dihidroxicolecalciferol ou 1.25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>) causada por insuficiência renal.

Entretanto, se alguma causa, seja ambiental ou por consequência de alguma disfunção ou morbidade, tornar o organismo deficiente em vitamina D<sub>3</sub>, uma série de consequências fisiológicas é desencadeada. Entre as principais estão o hiperparatireoidismo secundário e a alta taxa metabólica do osso (*turnover*).

Em termos fisiológicos a deficiência de vitamina D<sub>3</sub> leva à diminuição na concentração de 25(OH)D e à queda nos níveis da 1,25(OH)<sub>2</sub>D, tendo como consequência a diminuição na absorção do cálcio. Por sua vez a queda nos níveis de cálcio provoca aumento na secreção do hormônio PTH, que estimula a produção da 1,25-(OH)<sub>2</sub> D. Através deste mecanismo os níveis de 1,25-(OH)<sub>2</sub> D tornam-se normais via uma grande concentração de PTH no soro, que passa a ser conhecida como “hiperparatireoidismo secundário”.<sup>18</sup>

Uma vez que a síntese de vitamina D<sub>3</sub> também é dependente das condições ambientais referentes à exposição à luz solar, existe uma variação sazonal nos níveis de 1,25-(OH)<sub>2</sub> D, que são mais baixos no inverno. Deste

modo, os níveis de PTH também são influenciados pela sazonalidade e no período de menor luminosidade tendem a estar aumentados.<sup>30</sup>

Sugere-se que o hiperparatireoidismo secundário seja o principal mecanismo pelo qual a deficiência de vitamina D<sub>3</sub> poderia contribuir na patogênese da fratura de quadril. Apesar de esta sugestão ser plausível a associação entre níveis de PTH e fratura de quadril é relativamente baixa (correlação  $r^2$  entre 0.20 a 0.30).<sup>17</sup>

Já a correlação entre os níveis 1,25-(OH)D e densidade mineral óssea é bastante forte, como mostram estudos transversais. Esta associação parece ser mais forte para o osso cortical (pescoço femural) do que para o osso trabecular (trocanter). Uma associação positiva entre os níveis de 25(OH)D e densidade mineral óssea (DMO) do quadril também foi observada em um estudo com mulheres britânicas de meia idade e outro com mulheres da Nova Zelândia (revisão em Lips<sup>17</sup>).

É importante comentar que a perda mineral óssea é causada por diversos mecanismos. No caso da osteoporose (osteomalacia) o osteóide recém formado não é mineralizado porque pode causar um déficit mineral considerável. Já no hiperparatireoidismo secundário o aumento do tecido osteóide é pequeno.

Estima-se que a perda óssea decorrente do hiperparatireoidismo secundário como conseqüência da deficiência de vitamina D<sub>3</sub> no idoso é de 5-

10%, sendo comparável à perda óssea que está associada ao hiperparatireoidismo primário.

Outro fator associado com baixos níveis de 25(OH)D e baixa DMO é o estilo de vida sedentário. A baixa atividade física pode causar perda óssea devido à imobilidade assim como a redução à exposição solar que geralmente o sedentarismo acarreta. Neste caso, a reabsorção óssea causada pelo sedentarismo causa uma supressão na atividade paratireóide e, portanto, os níveis deste hormônio tendem a ser baixos.<sup>31</sup>

Um esquema geral da quebra da homeostasia óssea que leva à osteoporose é apresentado na Figura 4, estruturada de um esquema descrito na revisão feita por Lips<sup>17</sup> sobre a vitamina D, envelhecimento e osteoporose.

Outras causas também podem levar ao hiperparatireoidismo secundário associado com perda óssea. Entre estas podemos citar: (1) a função renal que diminui lentamente com o envelhecimento; (2) deficiência de estrogênio, que marcadamente ocorre no período pós-menopáusicos; (3) baixa ingestão de alimentos ricos em cálcio; (4) baixa exposição à luz solar. Não raro dois ou mais fatores estão associados em um idoso contribuindo para a perda mineral óssea.

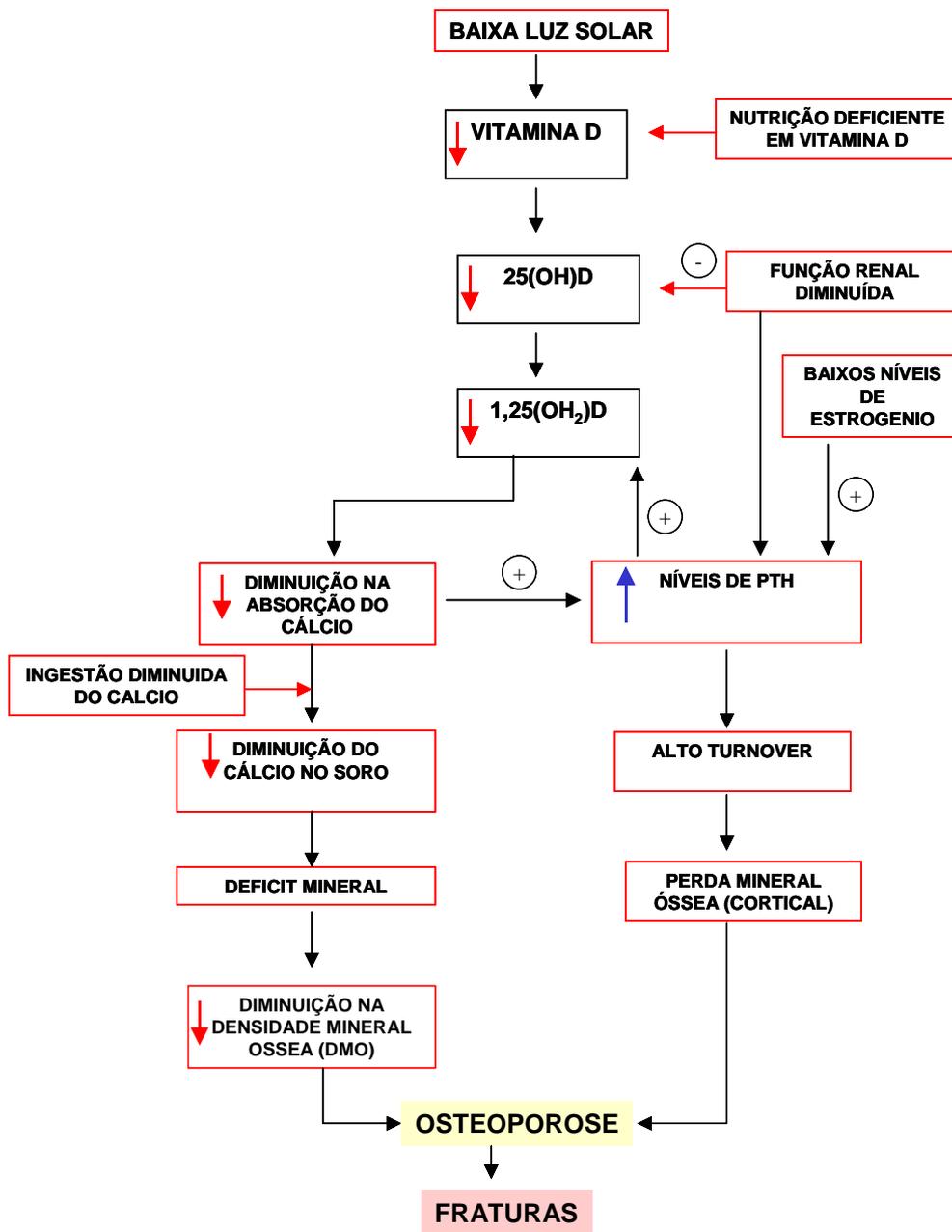


Figura 4. Modulação da homeostasia óssea via diversos fatores que levam à osteoporose. Esquema estruturado a partir do publicado por Lips.<sup>17</sup>

Com base neste panorama geral, um questionamento ainda emergente é se mulheres pós-menopáusicas que vivem em regiões com forte incidência solar, possuiriam níveis de 25(OH) e/ou 1.25(OH<sup>2</sup>)D mais elevados. Segundo revisão da literatura de publicações indexadas, até o presente momento não foi encontrado trabalho que verse sobre este tema no Brasil.

Este questionamento está sendo investigado em diversos países que possuem regiões com clima tropical, árido ou semi-árido ou mesmo a partir de estudos de intervenção. Um estudo investigando o efeito da irradiação UV em um asilo mostrou que a mesma aumenta os níveis de vitamina D. Para este propósito, a luz fluorescente foi suspensa no teto a 3 metros de altura. Os pacientes receberam irradiação durante 3 horas por dia, e esta condição resultou em um aumento de 25 nmol/litro de 25(OH)D em oito semanas de exposição.<sup>32</sup>

Um outro estudo conduzido na Holanda também em asilo aplicou irradiação UV com a metade da dose mínima aplicada para a eritromatose, três vezes por semana. Outros dois grupos que não sofreram irradiação também foram testados. Um que recebeu suplementação de vitamina D2 (400 IU/d) e outro, serviram como controle. Os níveis de 25(OH)D no soro aumentaram ao redor de 20nmol/litro tanto no grupo que recebeu UV quanto no grupo que recebeu suplementação oral de vitamina D3. No grupo controle não foi detectada nenhuma mudança nos níveis iniciais de 25(OH)D. Cabe salientar que nos grupos tratados os níveis de PTH diminuíram em cerca de 30%.<sup>18</sup>

Apesar de se observar resposta positiva a luz solar nos níveis de vitamina D, estudos populacionais realizados em muitos países que, pela lógica, deveriam apresentar uma boa resposta à luz solar, apresentam resultados diferenciados.

Alta prevalência de deficiência de níveis de vitamina D tem sido observada em países tropicais como a China, Turquia, Índia, Irã e Arábia Saudita.<sup>33 34 35 36 37 38 39 40 41</sup> Entretanto, a maioria destes estudos era limitada a idades específicas e de gênero. Um estudo recente feito no Irã analisou 1210 indivíduos com idade entre 20 a 64 anos, selecionados randomicamente. Os voluntários foram avaliados quanto aos níveis de 25(OH)D e o tempo de exposição solar, bem como o nível de ingestão de cálcio e o índice de massa corporal (IMC). Os resultados mostraram uma alta percentagem de deficiência de vitamina D, severa (9.5%) e média (57.6%). Os níveis de vitamina D não apresentaram associação com o tempo de duração de exposição solar e IMC. A ingestão de cálcio foi significativamente mais alta no grupo com níveis normais de vitamina D. Por tal motivo os autores sugeriram que a alta prevalência de deficiência de vitamina D em Teerã-Irã poderia ser prevenida através da suplementação de vitamina D.

Uma das hipóteses levantadas pelos autores seria a relacionada com a origem étnica da população, e, portanto, com o seu conjunto genético. Estudos anteriores demonstraram alto nível de atividade da enzima 24-hidroxilase em fibroblastos obtidos de Índios-Americanos em relação a controles caucasianos. Portanto o catabolismo aumentado da vitamina D poderia ser a causa da deficiência observada em populações asiáticas e ameríndias.<sup>42</sup>

Uma vez que a população da região Norte do Brasil possui DP<-2,5 onde contribuição étnica ameríndia (ainda que miscigenada) estudos sobre a associação entre os níveis de vitamina D e exposição solar poderiam auxiliar a elucidar esta questão, que ainda se encontra em aberto no conhecimento científico sobre o metabolismo da vitamina D3 e exposição solar. O presente projeto se propõe a investigar tal questão.

### 1.7 TESE

O metabolismo da vitamina D é essencial na regulação do cálcio plasmático e na mineralização óssea. Tal metabolismo está diretamente associado com a exposição à luz solar (ultravioleta) e à ativação da vitamina D pela hidroxilase renal.

A partir destas evidências tem sido postulado que indivíduos que vivem em regiões tropicais poderiam apresentar menores taxas de deficiência de vitamina D do que aqueles que vivem em outras regiões. Apesar de esse pressuposto ser lógico, estudos prévios realizados em países tropicais têm descrito altas taxas de deficiência de vitamina D em relação a países localizados em regiões subtropicais ou temperadas. Investigações brasileiras sobre esta questão ainda não foram conduzidas e a tese aqui apresenta tem como perspectiva verificar se tal associação ocorre no Brasil e os fatores associados a risco de fratura.

## ***Objetivos***

---

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Estimar a prevalência de três diferentes grupos de desvio-padrão (DP<-1, DP<-1<-2,5 e DP<-2,5) determinados pela USO e sua associação com indicadores biológicos, ambientais e de saúde relacionados à osteoporose em mulheres idosas que vivem na comunidade de Manaus-AM.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em idosas que vivem na comunidade no Município de Manaus, Amazonas-AM:

- Determinar a prevalência de três grupos de determinados pelo USO de calcâneo e sua relação com índice de massa corporal (IMC) e idade;
- Analisar a associação dos diferentes grupos de desvios-padrão de USO de calcâneo com variáveis antropométricas, biológicas e bioquímicas, incluindo níveis de vitamina 25-D3 e 1,25-D3;

- Analisar a associação dos diferentes grupos de desvios-padrão de USO de calcâneo com história prévia de fraturas;
- Analisar a associação dos diferentes grupos de desvios-padrão de USO de calcâneo com níveis de exposição solar e ingestão regular de leite.

## ***Material e Métodos***

---

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 DELINEAMENTO**

O estudo foi realizado em duas etapas com delineamentos diferenciados. O delineamento da primeira foi do tipo retrospectivo, descritivo e analítico em uma amostra não-probabilística de base comunitária. Na primeira etapa foi estimada a prevalência de risco de fraturas utilizando-se o método não-invasivo de ultrasonometria de calcâneo (USO). Nesta etapa também foi verificada a associação entre o risco de fratura, índice de massa corporal (IMC) e idade.

A seguir foi realizado um estudo transversal que buscou verificar associação entre o risco de fraturas avaliadas pela USO com outras variáveis também associadas à osteoporose. Esta etapa foi realizada a partir da escolha aleatória de uma amostra de mulheres que participaram da primeira etapa do estudo e que foram classificadas com baixo, moderado e alto desvio-padrão determinados pelo USO de calcâneo.

### 3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

As voluntárias do estudo foram mulheres pós-menopáusicas que freqüentam o Parque dos Idosos do Município de Manaus, Amazonas. Características demográficas e epidemiológicas do Município de Manaus-AM são apresentadas na Tabela 1. A opção por utilizar voluntárias que freqüentam este local é porque o Parque está projetado para atender cerca de 2000 pessoas com mais de 60 anos. Agregam no local mais de 80 grupos de idosos oriundos de diversas regiões do Município.

O local de coleta dos resultados é privilegiado uma vez que apresenta infra-estrutura para esporte, lazer, cultura, atividades de extensão como palestras, cursos, etc. e também pode ser utilizado para a realização de estudos como o aqui apresentado.

Neste caso, em relação aos idosos da população de Manaus e do Estado do Amazonas a amostra investigada pode ser considerada privilegiada e esta condição representa uma grande facilidade no estudo uma vez que podem ser realizadas investigações prospectivas futuras ou mesmo convidar mulheres participantes de uma etapa de pesquisa para a realização de outras pesquisas ou etapas.

**Tabela 2. Características demográficas e epidemiológicas gerais de Manaus-AM.**

<b>Indicadores</b>			
Área territorial (km <sup>2</sup> )		11.401	
Índice de Desenvolvimento Humano (IDH)		0,744	
Ranking nacional do IDH (em 5.507 cidades)		1194°	
Número total de serviços públicos de saúde		285	
Leitos hospitalares (SUS)		2.047	
Equipamentos de densitometria óssea		1	
População residente- total (censo 2000)		1.405.835	
População residente- mulheres		719.805	51,28 %
Expectativa de vida ao nascer		67,65	
Índice de Longevidade (IDHM-L):		0,711	
População residente - 60 a 64 anos		22.022	
População residente - 65 a 69 anos		16.203	
População residente - 70 a 74 anos		12.046	
População residente - 75 a 79 anos -		8.039	
População residente - 80 anos e mais		7.421	
Frequência de idosos (≥60 anos) em %		Manaus	Brasil
		4,7	9,1
Taxa de mortalidade por fratura do fêmur, Quadril e tórax (de 1996 a 2005)			
	60-69	2,79	1,96
	70-79	2,09	2,79
	>80	3,69	5,19
	Total	1,83	2,84

**Fonte:** IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística- Populational Census 2000. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), Brasil; DATASUS- dados de mortalidade a partir do Sistema Único de Saúde (DATASUS).

### 3.3 I ETAPA DO ESTUDO:

Para a realização da primeira etapa do estudo, foi descrita a prevalência de risco de fraturas avaliada por ultra-sonometria de calcâneo (USO) em mulheres pós-menopáusicas em uma amostra de 997 mulheres. Esta amostra foi previamente avaliada em campanha de promoção de saúde realizada no local, e os dados obtidos foram utilizados para a determinação desta distribuição.

Como anteriormente comentado, este método consiste na análise do som através de estruturas sólidas e nos meios líquidos. À medida que o som se desloca, as propriedades mecânicas do meio alteram progressivamente a forma, intensidade e a velocidade da onda de propagação. Os equipamentos de ultra-som medem parâmetros (perda de intensidade própria à dispersão do som) e a velocidade de propagação. Este método é seguro, livre de radiação e se propõe, embora sem comprovações definidas, a fornecer informações qualitativas sobre o osso de modo separado da densidade.

O equipamento SONOST 2000 (Vicmed/OsteoSys-Medison) foi utilizado na técnica USO. Os parâmetros da USO foram determinados no calcâneo direito de todas as mulheres investigadas. A partir de três parâmetros simultaneamente determinados (SOS, BUA e desvio-padrão estabelecido pelo fabricante do equipamento) três categorias de risco de fratura foram definidas e utilizadas no presente estudo. A primeira com desvio-padrão baixo ( $DP < -1$ ), a segunda com desvio moderado ( $DP < 2,5 < -1$ ) e a terceira com desvio alto ( $DP > -2,5$ ).

## 3.4 II ETAPA DO ESTUDO:

### 3.4.1 Seleção da amostra

A partir das mulheres que previamente participaram da primeira etapa do estudo os casos e os controles foram aleatoriamente selecionados utilizando-se um programa de números aleatórios para a escolha das voluntárias através do seu número de formulário. A seguir foi feita a identificação da idosa e seu local de residência. O convite para a participação do estudo foi então feito pessoalmente, por correspondência ou por contato telefônico. Cálculo do tamanho amostral estimou uma inclusão de no mínimo 120 até 200 mulheres nesta etapa do estudo.

### 3.4.2 Critérios de inclusão na II etapa do estudo

Na segunda etapa do estudo foram incluídas:

- Mulheres  $\geq$  60 anos
- Que aceitaram fazer parte voluntariamente da pesquisa
- Que realizaram todos os testes relacionados com esta etapa.
- Mulheres autônomas avaliadas pelo índice de Katz

### 3.4.3 Critérios de exclusão para a participação na II etapa do estudo

- Mulheres participantes da pesquisa que apresentavam história prévia de doenças e disfunções que afetam o metabolismo ósseo e o metabolismo da vitamina D, tais como: doença renal ou hepática, doença óssea, má-absorção gastrointestinal, oligomenorreia, diabetes do tipo I, hipercortisolismo, imobilidade, história prévia de neoplasia, ingestão de medicamentos que influenciam o metabolismo ósseo/vitamina D.
- Mulheres participantes da pesquisa que apresentavam um padrão irregular no perfil nutricional a partir da comparação entre o padrão dietético obtido na primeira etapa do estudo e no início da segunda etapa do estudo.
- Mulheres participantes da pesquisa com índice de massa corporal (IMC)  $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$

As seguintes variáveis principais foram avaliadas: quantidade de vitamina D3 no soro, ultrassonometria óssea de calcâneo e perfil nutricional. Adicionalmente foram coletadas informações sobre variáveis socioeconômicas, culturais, de origem étnica e de indicadores de saúde (história prévia de doenças), perfil antropométrico. (Apêndice 1)

### **3.4.4 Logística da coleta das variáveis**

#### **Fase 1**

Fase de triagem em que as seguintes informações foram coletadas: idade, perfil socioeconômico e cultural avaliado pelas questões: renda mensal, tipo de moradia (própria, alugada, outra), nível de escolaridade; perfil nutricional avaliado através do recordatório 24 horas e frequência alimentar; dados antropométricos (peso, altura, cálculo do índice de massa corporal); indicadores de saúde (avaliados através do questionamento de história prévia de doenças; sedentarismo (avaliado através de auto-relato de tempo gasto com atividades de trabalho, de lazer e esportivas).

As informações relatadas pelas voluntárias foram coletadas via entrevista estruturada utilizando-se para tanto questionários e escores previamente validados para o Brasil e que, após, serão descritos em maior detalhe.

#### **Fase 2**

As voluntárias que preencheram os critérios de inclusão a partir da primeira etapa foram convidadas a prosseguir no estudo. Caso haja um número maior de voluntárias do que as 120 que deverão compor a amostra, as mulheres incluídas serão escolhidas de modo aleatório (sorteio pelo número do protocolo que cada uma recebeu na primeira etapa).

Um critério de exclusão relacionado com esta parte do experimento foi a avaliação do perfil nutricional. Antes da inclusão as voluntárias foram novamente avaliadas através da avaliação via recordatório 24 horas e frequência alimentar. As que apresentaram um índice de concordância entre 80-100% no relato da avaliação nutricional em relação à primeira etapa foram consideradas aptas a participarem do estudo. Estima-se que entre uma avaliação nutricional e outra deva haver um intervalo mínimo de três meses.

Uma vez selecionadas, as voluntárias realizaram exame físico, anamnese, avaliação antropométrica incluindo IMC, cintura e quadril. Avaliação da pressão arterial sistêmica, e o exame dos níveis de vitamina D3 no soro.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado a partir da quantificação do peso e da altura. O cálculo do índice de massa corporal foi feito através da razão do peso em quilograma pelo quadrado da altura em metros.

A avaliação da pressão arterial sistêmica foi feita do seguinte modo: para cada medição a participante permaneceu por cinco min em repouso antes da medição. A seguir foram tomadas duas medidas. O aparecimento do som foi utilizado para a identificação da pressão arterial sistólica e o desaparecimento (fase V de Korotkofi) para identificação da pressão arterial diastólica. Como existe possibilidade de ocorrer pseudo-hipertensão causada pelo enrijecimento da artéria braquial pela aterosclerose (que pode elevar a pressão em 30mmHg ou mais), foi utilizado de modo concomitante à medida da pressão arterial sistólica, a

manobra de Osler (que é considerada positiva quando a artéria radial permanece palpável ao se insuflar o manguito acima do nível da pressão arterial sistólica).

As análises bioquímicas foram feitas a partir da coleta sangue periférico através de punção venosa com as voluntárias em jejum de 12 horas. O sangue foi a seguir analisado em Laboratório de Análises Clínicas, e medido por Radioimunoensaio (RIA). A variação normal da vitamina D3 entre 23 a 113 nmol/L.

As voluntárias que apresentarem valores  $< 12.5$  nmol/litro de vitamina D3 serão consideradas com deficiência severa desta vitamina (grupo 1). Já as que apresentavam valores entre  $12.5$  a  $> 25$  nmol/litro foram consideradas com deficiência moderada;

Adicionalmente foi conduzida uma nova entrevista estruturada sobre a exposição ao sol. Para tanto, serão utilizados os quesitos descritos em Hashemipour et al.

- I. Tempo de Exposição ao sol: a exposição ao sol foi classificada em quatro categorias: (1) menos que 30 minutos/dia; (2) entre 30 a 60 minutos/dia; (3) entre 60 a 120 minutos/dia; (4) mais que 120 minutos/dia
- II. Uso de filtro solar avaliado em quatro categorias: (1) não usa; (2) usa em todo o corpo; (3) usa somente no rosto e mãos (áreas

desprotegidas de roupas); (4) uso somente quando o tempo de exposição é maior do que o usual;

O protocolo geral de coleta de dados é apresentado no Anexo 1.

### 3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente um banco de dados utilizando o programa Excell foi organizado. Após a checagem dos dados plotados, o banco foi transferido e estatisticamente analisado no programa SPSS for Windons versão 11.0.

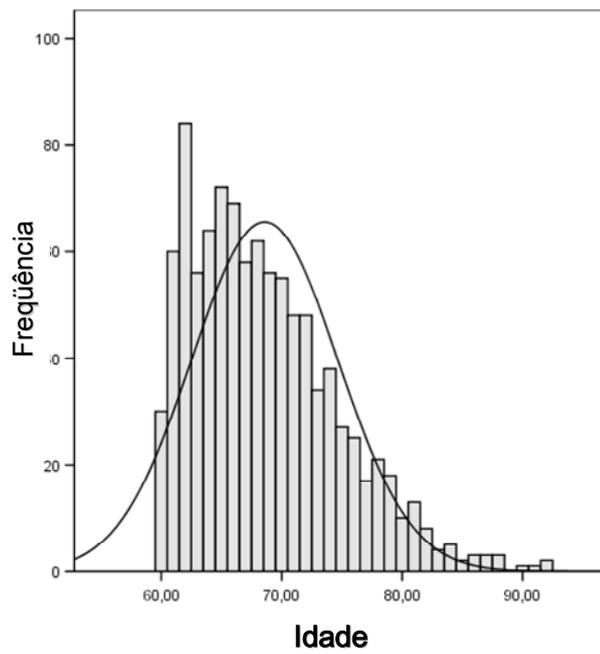
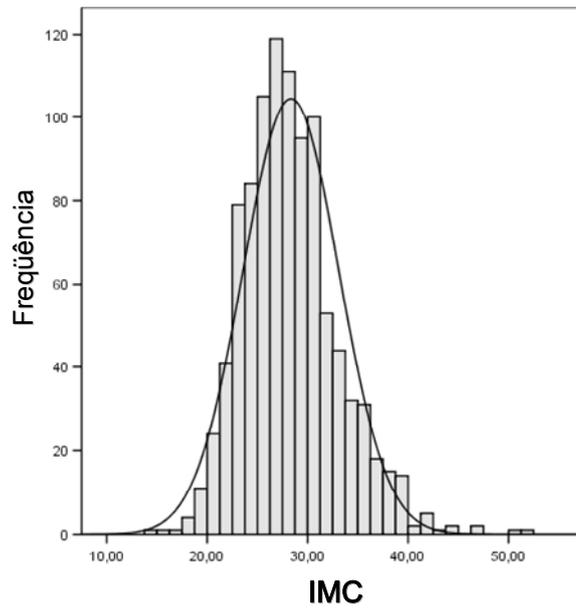
Na primeira etapa foi avaliada a distribuição dos valores de desvio-padrão que identificaram três grupos de desvios-padrão determinados pelo USO de calcâneo. A apresentação destes dados foi feita através de frequência absoluta e relativa. A seguir foi feita a comparação das médias do IMC e idade nos três grupos. Para tanto, primeiramente foi realizado teste de distribuição normal dos dados do IMC e idade através do teste não-paramétrico de Kolmogorov-Smirnov (Figura 5). Uma vez que os dados tiveram distribuição normal uma análise de variância ANOVA One-Way seguida do teste *post hoc* de Bonferroni foi realizada. Os resultados obtidos foram descritos sob a forma de média, desvio padrão (DP), erro padrão (ER), intervalo de confiança a 95% e distribuição de percentis.

Na segunda etapa do estudo realizada inicialmente foi feita uma análise de correlação de Pearson entre as variáveis investigadas seguida de comparação das mesmas entre os três grupos de desvios-padrão pela análise de variância

ANOVA One-Way seguida de teste *post hoc* de Bonferroni para os dados contínuos. Os dados categóricos foram analisados através de teste não-paramétrico do qui-quadrado e/ou teste exato de Fisher. Uma análise adicional foi feita, e nela a distribuição dos percentis da BUA, SOS e T-score foi primeiramente determinada. Após, as mulheres foram re-classificadas se utilizando como o ponto de corte o percentil  $\leq 20\%$ . Variáveis contínuas dos grupos de mulheres com percentil  $< 20\%$  e  $\geq 20\%$  foram comparadas utilizando-se o teste Student T. Foram consideradas com diferenças significativas todas as comparações cujo nível de significância for  $p \leq 0.05$ .

### 3.6 ASPECTOS ÉTICOS

Para a realização do presente estudo a aprovação da Comissão Científica da Faculdade de Medicina do Hospital São Lucas da PUCRS e do Comitê de Ética em Pesquisa na Área de Saúde da PUCRS foi obtida. Os voluntários da pesquisa assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. A pesquisa foi conduzida dentro das normas da Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).



**Figura 5. Distribuição dos valores do índice de massa corporal (IMC) e idade em mulheres idosas que vivem na comunidade de Manaus, Amazonas-Brasil .**

## 4 RESULTADOS

Na amostra das 997 mulheres idosas investigadas a idade média foi de  $68,57 \pm 6,06$  (mínima=60, máxima=92) e o índice de massa corporal foi de  $28,33 \pm 4,75 \text{ Kg/m}^2$  (mínimo=14,95, máximo=42,03).

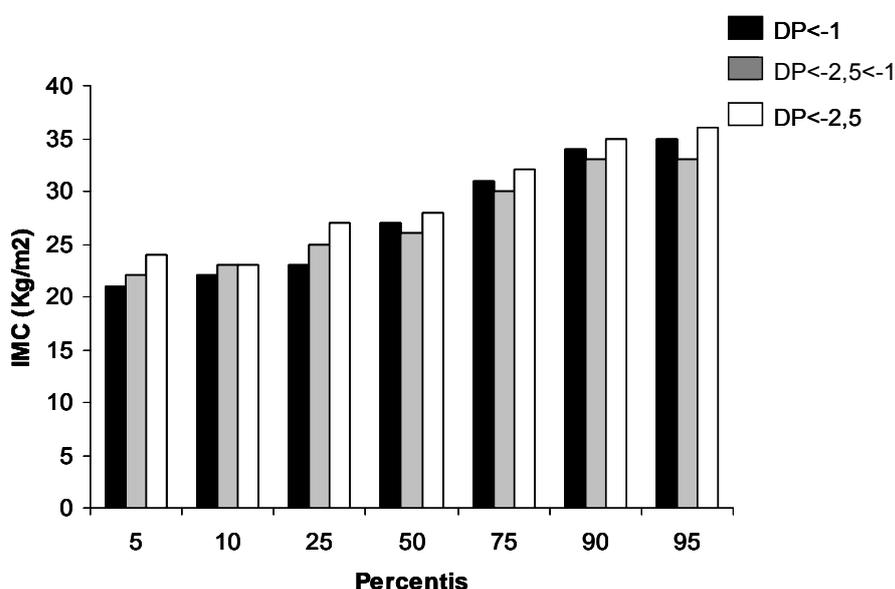
A prevalência de mulheres categorizadas nos três grupos segundo o desvio-padrão indicado pelo fabricante do equipamento obtido pela técnica USO foi a seguinte: 23% (n=229) foram agrupadas como  $DP < -2,5$ , 53,2% (n=530) como  $DP < -2,5 < -1$  e 23,6% apresentaram  $DP < -1$ , n=238. Portanto, a prevalência de desvio-padrão moderado e alto foi grande na amostra investigada (76,2%).

A seguir foi feita a comparação dos níveis de IMC nos três grupos. Os resultados são mostrados na Tabela 2 e Figura 6. A análise estatística apontou que mulheres do  $DP < -2,5$  apresentavam valores do IMC significativamente menores do que as mulheres do  $DP < -1$  ( $p=0,016$ ). No caso, a categoria  $DP < -2,5 < -1$  apresentou valores médios do IMC que foram intermediários em relação aos grupos  $DP < -2,5$  e  $DP < -1$  não diferindo estatisticamente nem de um nem de outro grupo.

**Tabela 3. Comparação do Índice de Massa Corporal (IMC) entre mulheres idosas que vivem na comunidade de Manaus-AM classificadas em três diferentes grupos de desvio-padrão pela técnica de ultra-sonometria de calcâneo.**

Risco de Fraturas	IMC		Intervalo de Confiança a 95%		
	Média	±EP	Mínimo	Máximo	
DP<-2,5	28,30	0,31	27,687	28,918	a
DP<-2,5<-1	28,03	0,20	27,624	28,434	ab
DP<-1	29,05	0,30	28,446	29,654	b

Médias que apresentam a mesma letra não diferiram estatisticamente entre si na análise de Anova *One-Way* seguida pelo teste *post hoc* de Bonferroni. Means that present the same letter do not differ statistically. EP= Erro padrão; DP<-2,5= desvio-padrão alto pela ultrasonometria de calcâneo; DP<-2,5<-1= desvio-padrão moderado; DP<-1= desvio-padrão baixo.



**Figura 6 Distribuição dos valores do índice de massa corporal (IMC) em percentis por grupo de desvio-padrão de ultra-sonometria de calcâneo de mulheres idosas que vivem na comunidade de Manaus, Amazonas-Brasil . DP<-2,5= desvio-padrão alto pela ultrasonometria de calcâneo; DP<-2,5<-1= desvio-padrão moderado; DP<-1= desvio-padrão baixo.**

Diferenças estatísticas na idade média também foram observadas entre os três grupos de mulheres com diferentes desvio-padrão para a ultrassonometria de calcâneo ( $p=0,007$ ). No caso, mulheres do DP<-2,5 apresentaram idade média mais alta do que as dos demais grupos. Diferenças da idade entre os grupos com DP<-2,5<-1 e DP<-1 também foram observadas sendo que o primeiro grupo apresentou idade média superior ao último (Tabela 4, Figura 7).

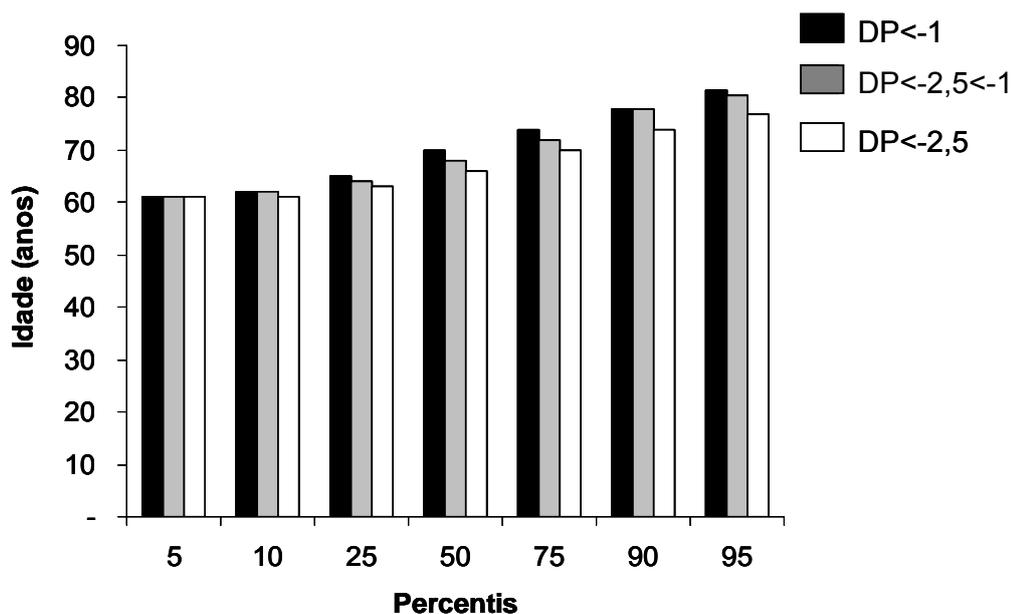
**Tabela 4 Comparação da idade média entre mulheres idosas que vivem na comunidade de Manaus-AM classificadas em três diferentes grupos de desvio-padrão classificados pela técnica de ultra-sonometria de calcâneo.**

Risco de Fraturas	Média	±EP	Intervalo de Confiança a 95%		
			Mínimo	Máximo	
DP<-2,5	70,07	0,39	69,295	70,845	a
DP<-2,5<-1	68,63	0,26	68,121	69,140	b
DP<-1	67,03	0,38	66,269	67,790	c

Médias que apresentam a mesma letra não diferiram estatisticamente entre si na análise de Anova *One-Way* seguida pelo teste *post hoc* de Bonferroni. EP= Erro padrão; DP<-2,5= desvio-padrão alto pela ultrassonometria de calcâneo; DP<-2,5<-1= desvio-padrão moderado; DP<-1= desvio-padrão baixo.

Coeficiente de correlação mostrou uma associação significativamente negativa entre o desvio-padrão obtido pela ultra-sonometria do calcâneo e o IMC ( $r^2=0,063$ ,  $p=0,046$ ) e significativamente positiva entre o desvio-padrão obtido pela

ultra-sonometria de calcâneo e a idade ( $r^2 = -0,17$ ,  $p = 0,0001$ ). Entretanto não foi observada correlação entre idade e IMC de modo independente.



**Figura 7.** Distribuição dos valores de idade (anos) em percentis por grupo de desvio-padrão de ultrasonometria de calcâneo de mulheres idosas que vivem na comunidade de Manaus, Amazonas-Brasil. DP < -2,5 = desvio-padrão alto pela ultrasonometria de calcâneo; DP < -2,5 < -1 = desvio-padrão moderado; DP < -1 = desvio-padrão baixo.

Uma análise adicional foi realizada a fim de comparar as freqüências de mulheres com  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  e da idade  $\geq 75$  anos os diferentes grupos de desvio-padrão por ultra-sonometria de calcâneo. Para tanto, as idosas dos grupos DP < -2,5 e DP < -2,5 < -1 foram também agrupadas. Os resultados são apresentados na Tabela 5. Os resultados mostraram que  $IMC \geq 25$  seria um fator

associado a um menor desvio-padrão ( $\geq 60$  anos) enquanto que a idade  $\geq 75$  anos estaria associada a um maior desvio-padrão. Análise de interação do IMC com a idade mostrou que quando somente as idosas com idade igual ou superior a 75 anos são investigadas, o índice de IMC igual ou superior a 25 kg/m<sup>2</sup> continua sendo um fator associado a um menor desvio-padrão. Já em idades mais baixas ( $< 75$  anos) tal associação não se mantém em termos estatísticos.

**Tabela 5. Prevalência e razão de chance (*Odds ratio*) entre IMC (> 25 kg/m<sup>2</sup>) em três diferentes grupos de desvio-padrão obtidos pela ultra-sonografia de calcâneo e idade (> 75 anos) em uma amostra de mulheres que vivem na comunidade de Manaus, AM.**

Variáveis	Grupos	n (%)	Razão de Chance		<i>p</i>
			OR	IC95% Mínimo-Máximo	
IMC ( $\geq$ 25Kg/m <sup>2</sup> )	DP<-2,5+	554 (73,0)	0,562	0,387-0,816	0,002
	DP<-2,5<-1				
	DP<-1	197 (82,8)			
Idade ( $\geq$ 75 anos)	DP<-2,5+	120 (15,8)	2,606	1,513-4,487	0,001
	DP<-2,5<-1				
	DP<-1	16 (6,7)			
IMC ( $\geq$ 25Kg/m <sup>2</sup> ) em idosas com idade ( $\geq$ 75 anos)	DP<-2,5+	73 (61,3)	0,708	0,554-0,904	0,049
	DP<-2,5<-1				
	DP<-1	86,7 (13)			
IMC ( $\geq$ 25Kg/m <sup>2</sup> ) em idosas com idade (<75 anos)	DP<-2,5+	74,6 (477)	0,749	0,516-1,087	0,127
	DP<-2,5<-1				
	DP<-1	79,7 (177)			

OR=razão de chance; *p*=nível de significância pelo teste do qui-quadrado; IMC= índice de massa corporal; DP<-2,5= desvio-padrão alto pela ultrassonometria de calcâneo. DP<-2,5= desvio-padrão alto pela ultrassonometria de calcâneo; DP<-2,5<-1= desvio-padrão moderado; DP<-1= desvio-padrão baixo.

No segundo conjunto de análises realizadas um total de 136 mulheres foi incluído. As características gerais da amostra são apresentadas na Tabela 6.

**Tabela 6. Características gerais da amostra de mulheres que vivem na comunidade de Manaus-AM participantes da segunda etapa do estudo.**

<b>Variáveis</b>		<b>Média±dp ou %</b>
Idade (anos)		73,39 ± 11,02
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )		28,51 ± 6,03
Renda (salário-mínimo)		2,55 ± 1,32
Menarca (idade)		12,95 ± 1,83
Menopausa (idade)		49,39 ± 7,69
Número de filhos		4,37 ± 2,6
Estado civil	Viúva	53,3
	Casada	40,0
	Outros	6,7
Escolaridade	Não Alfabetizado	23,9
	≤ 4 anos	37,0
	≤ 8anos	32,6
	> 9 anos	6,5
Moradia	Própria	75,0
	Alugada	25,0
Status funcional	Aposentada	82,1
	Ativa	17,9

**DP=desvio-padrão; IMC=índice de massa corporal;**

Na amostra investigada os seguintes valores médios dos parâmetros obtidos através da ultra-sonometria de calcâneo são apresentados na Tabela 7

**Tabela 7. Valores médios dos principais parâmetros avaliados na ultrasonometria de calcâneo em mulheres idosas que vivem na comunidade de Manaus-AM.**

Parâmetros	Média	±DP	Mínimo	Máximo
BUA	57,156	25,05	7,90	148,00
SOS	1583,88	144,22	1480,00	1713,60
BQI	72,99	23,42	17,90	148,00
T-escore	-1,726	1,24	-4,70	2,00

DP= desvio-padrão; BUA= atenuação do som; SOS=velocidade do som; BQI= índice de qualidade óssea.

A partir destes dados foi realizada uma análise de correlação com a intenção de verificar possíveis associações entre os parâmetros fornecidos pela ultra-sonografia de calcâneo e variáveis associadas ao metabolismo ósseo. Os resultados são apresentados na Tabela 8.

Como pode ser observado, uma correlação significativa e positiva foi encontrada entre os valores do BUA com idade, peso, 1,25-dihidroxitamina D3 e monócitos. Os valores do SOS estiveram associados com idade, peso, IMC e níveis das hemáceas. Os valores do BQI estiveram associados ao peso, IMC e monócitos enquanto os valores do T-escore apresentaram associação com peso, IMC, 1,25-dihidroxitamina D3 e monócitos.

Por tal motivo, inicialmente foram seguidas as orientações do fabricante do equipamento onde se avaliou, então, associações entre três grupos determinados

pelo T-score com variáveis relacionadas ao metabolismo ósseo, fraturas, morbidades prévias.

**Tabela 8. Correlação entre os parâmetros fornecidos pela ultra-sonografia de calcâneo e variáveis associadas ao metabolismo ósseo.**

		Correlação de Pearson			
		BUA	SOS	BQI	T-escore
Idade (anos)	$r^2$	0,14	-0,75	0,05	0,00
	$p$	<b>0,05</b>	<b>0,001</b>	0,28	0,48
Peso (Kg)	$r^2$	0,18	-0,53	0,23	0,20
	$p$	<b>0,02</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,01</b>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	$r^2$	0,12	0,61	0,17	0,13
	$p$	<b>0,09</b>	<b>0,00</b>	<b>0,03</b>	<b>0,06</b>
Cálcio (mg/dL)	$r^2$	0,04	0,04	0,01	0,00
	$p$	0,36	0,37	0,46	0,49
VD3 -25 (nmol/L)	$r^2$	0,04	0,11	0,10	0,11
	$p$	0,36	0,18	0,17	0,17
VD3 -1,25 (ng/mL)	$r^2$	0,18	0,07	0,17	0,18
	$p$	<b>0,04</b>	0,28	0,06	<b>0,05</b>
Hemáceas	$r^2$	-0,03	0,19	-0,04	-0,03
	$p$	0,40	<b>0,05</b>	0,36	0,38
Hemoglobina (g/dL)	$r^2$	0,00	0,14	-0,11	-0,11
	$p$	0,49	0,13	0,15	0,15
Hematócrito (%)	$r^2$	-0,01	0,15	-0,11	-0,11
	$p$	0,46	0,11	0,16	0,16
Leucócitos (/μL)	$r^2$	-0,06	-0,02	-0,11	(0,13)
	$p$	0,28	0,45	0,16	0,11
Neutrófilos (/μL)	$r^2$	-0,07	0,01	-0,09	-0,09
	$p$	0,27	0,48	0,21	0,22

$r^2$ = coeficiente de correlação;  $p$ = nível de significância; DP= desvio-padrão; BUA= atenuação do som; SOS=velocidade do som; BQI=índice de qualidade óssea.

**Continuação da Tabela 8**

		<b>Correlação de Pearson</b>			
		BUA	SOS	BQI	T-escore
Eosinófilos(/ $\mu$ L)	$r^2$	-0,04	-0,12	-0,10	-0,11
	$p$	0,35	0,16	0,19	0,16
Basófilos (/ $\mu$ L)	$r^2$	0,00	0,09	0,12	0,14
	$p$	0,50	0,23	0,13	0,10
Linfócitos (/ $\mu$ L)	$r^2$	0,06	0,00	0,07	0,06
	$p$	0,28	0,49	0,27	0,30
Linf Atípicos (/ $\mu$ L)	$r^2$	-0,08	0,07	0,03	0,05
	$p$	0,23	0,28	0,38	0,34
Monócitos (/ $\mu$ L)	$r^2$	0,20	-0,11	0,17	0,16
	$p$	<b>0,03</b>	0,18	<b>0,06</b>	<b>0,07</b>
Plaquetas (/ $\mu$ L)	$r^2$	-0,01	-0,06	-0,02	-0,03
	$p$	0,45	0,30	0,43	0,40

$r^2$ = coeficiente de correlação;  $p$ = nível de significância; DP= desvio-padrão; BUA= atenuação do som; SOS=velocidade do som; BQI=índice de qualidade óssea.

A freqüência de mulheres nos três diferentes grupos de desvio-padrão determinados pela ultra-sonometria de calcâneo neste subgrupo foi de: 42 (29,8%) do DP<-2,5, 59 (41,8%) do DP<-2,5<-1 e 40 (28,4%) do DP<-1. A seguir os parâmetros de ultrassonografia foram comparados entre os três grupos e são apresentados na Tabela 9.

**Tabela 9. Comparação dos parâmetros da ultrassonometria de calcâneo (USO) entre mulheres idosas que vivem na comunidade de Manaus-AM classificadas em três diferentes grupos classificados pelo desvio-padrão determinados pela ultrasonometria de calcâneo.**

Variáveis		Média±DP	Intervalo de Confiança a 95%		p
			Mínimo	Máximo	
SOS	DP<-2,5	1572,08±28,73	1559,34	1584,82	0,853 <sup>a</sup>
	DP<-2,5<-1	1573,18±31,82	1431,37	1714,98	<sup>a</sup>
	DP<-1	1585,36±15,86	1578,66	1592,06	<sup>a</sup>
BUA	DP<-2,5	30,25±15,02	24,05	36,45	<b>0,001</b> <sup>a</sup>
	DP<-2,5<-1	58,03 ±11,24	53,91	62,15	<sup>b</sup>
	DP<-1	85,56±19,61	77,96	93,16	<sup>c</sup>
T-score	DP<-2,5	-3,06±0,43	-3,24	-2,88	<b>0,001</b> <sup>a</sup>
	DP<-2,5<-1	-1,81±0,46	-1,98	-1,65	<sup>b</sup>
	DP<-1	-0,09±0,84	-0,42	0,23	<sup>c</sup>

Médias que apresentam a mesma letra não diferiram estatisticamente entre si na análise de Anova One-Way seguida pelo teste *post hoc* de Bonferroni. DP= desvio-padrão BUA= atenuação do som; SOS=velocidade do som; BQI=índice de qualidade óssea.

Os resultados mostraram que mulheres do grupo de DP<-1 apresentaram maiores valores médios de T-escore (como era de se esperar, visto que este valor foi o usado para realizar a classificação) e da velocidade de transmissão da onda (SOS).

A seguir os níveis médios de vitamina D3 (25-hidroxivitamina D3 e a 1,25 di-hidroxivitamina D3) e do hemograma foram comparados entre os três grupos

de mulheres. Os resultados são apresentados na Tabela 10. Não foram observadas diferenças significativas entre os níveis de 25-hdroxivitamina D3, 1,25 di-hidroxitamina D3 e cálcio plasmático entre os três grupos.

Os resultados da análise do hemograma mostraram diferenças significativas entre os três grupos de mulheres em relação às seguintes variáveis: hemoglobina, hematócrito, eosinófilos e monócitos. Entretanto, as diferenças ocorreram entre as idosas do DP<-2,5<-1 em relação aos outros dois grupos com DP<-2,5 e DP<-1 exceto para os monócitos. No caso, os níveis de monócitos diferiram entre os grupos, sendo observados níveis mais baixos no grupo com DP<-2,5 em relação aos outros dois grupos.

**Tabela 10. Comparação entre os níveis de vitamina D3 e hemograma entre os três grupos de desvio-padrão determinados por ultrassonometria de calcâneo em mulheres idosas que vivem na comunidade de Manaus-AM.**

Variáveis		Média	±dp	Intervalo de Confiança a 95%		<i>p</i>
				Mínimo	Máximo	
Vitamina D3-25 (nmol/L)	DP<-2,5	44,12	17,33	19,60	78,90	0.141 <sup>a</sup>
	DP<-2,5<-1	48,33	14,37	23,90	72,70	<sup>a</sup>
	DP<-1	50,42	15,49	25,10	91,90	<sup>a</sup>
	Total	47,68	15,75	19,60	91,90	
Vitam D3 1,25 (ng/mL)	DP<-2,5	37,53	13,60	17,00	84,00	0.298 <sup>a</sup>
	DP<-2,5<-1	39,22	13,04	19,90	66,60	<sup>a</sup>
	DP<-1	44,41	14,85	19,70	83,00	<sup>a</sup>
	Total	40,38	13,98	17,00	84,00	
Cálcio (mg/dL)	DP<-2,5	9,54	0,46	8,60	10,50	0.989 <sup>a</sup>
	DP<-2,5<-1	9,53	0,36	8,90	10,90	<sup>a</sup>
	DP<-1	9,54	0,54	8,60	11,10	<sup>a</sup>
	Total	9,54	0,45	8,60	11,10	
Hemácias	DP<-2,5	4,64	0,26	4,23	5,08	0.015 <sup>a</sup>
	DP<-2,5<-1	4,40	0,42	3,36	5,44	<sup>b</sup>
	DP<-1	4,61	0,34	3,97	5,33	<sup>a</sup>
	Total	4,54	0,36	3,36	5,44	
Hemoglobina (g/dL)	DP<-2,5	13,92	0,94	12,40	15,70	0.024 <sup>a</sup>
	DP<-2,5<-1	13,10	1,49	7,10	14,40	<sup>b</sup>
	DP<-1	13,64	0,95	12,00	15,50	<sup>a</sup>
	Total	13,53	1,21	7,10	15,70	
Hematócrito (%)	DP<-2,5	41,89	2,73	37,70	47,60	0.017 <sup>a</sup>
	DP<-2,5<-1	39,55	3,94	23,60	43,40	<sup>b</sup>
	DP<-1	41,16	2,76	36,30	47,00	<sup>a</sup>
	Total	40,80	3,34	23,60	47,60	
VCM (μL)	DP<-2,5	90,10	3,35	83,30	95,40	0.823 <sup>a</sup>
	DP<-2,5<-1	89,98	6,02	68,60	102,70	<sup>a</sup>
	DP<-1	89,41	3,52	81,60	98,00	<sup>a</sup>
	Total	89,83	4,51	68,60	102,70	
Leucócitos (μL)	DP<-2,5	7.585,71	1.762,93	5.100,00	11.400,00	0.610 <sup>a</sup>
	DP<-2,5<-1	7.418,18	2.280,14	4.200,00	16.700,00	<sup>a</sup>
	DP<-1	7.041,94	2.345,89	3.000,00	14.600,00	<sup>a</sup>
	Total	7.342,39	2.148,41	3.000,00	16.700,00	

Médias que apresentam a mesma letra não diferiram estatisticamente entre si na análise de Anova One-Way seguida pelo teste *post hoc* de Bonferroni; dp= desvio-padrão *p*=nível de significância.

Continuação da Tabela 10

Variáveis	Média	±dp	Intervalo de Confiança a 95%		p	
			Mínimo	Máximo		
Neutrófilos	DP<-2,5	54,18	7,88	51,17	58,00	0.302 <sup>a</sup>
	DP<-2,5<-1	50,12	12,55	45,21	54,59	<sup>a</sup>
	DP<-1	52,58	9,47	49,04	56,54	<sup>a</sup>
	Total	52,18	10,30	49,91	54,55	
Eosinófilos	DP<-2,5	5,26	6,18	2,34	7,49	0.047 <sup>a</sup>
	DP<-2,5<-1	2,64	1,65	2,02	3,27	<sup>b</sup>
	DP<-1	3,52	3,46	2,23	4,98	ab
	Total	3,71	4,14	2,74	4,48	
Linfócitos	DP<-2,5	34,54	8,98	30,15	38,10	0,202 <sup>a</sup>
	DP<-2,5<-1	39,00	8,37	35,97	42,22	<sup>a</sup>
	DP<-1	36,84	11,30	31,88	40,83	<sup>a</sup>
	Total	36,91	9,69	34,56	38,91	
Monócitos	DP<-2,5	4,68	1,68	4,07	7,00	0.001 <sup>a</sup>
	DP<-2,5<-1	6,42	1,03	6,06	8,00	<sup>b</sup>
	DP<-1	5,77	1,54	5,20	8,00	<sup>b</sup>
	Total	5,67	1,58	5,40	8,00	
Plaquetas	DP<-2,5	305,18	62,44	217,00	454,00	0,254 <sup>a</sup>
	DP<-2,5<-1	342,16	96,02	204,00	680,00	<sup>a</sup>
	DP<-1	326,39	92,21	292,57	501,00	<sup>a</sup>
	Total	325,41	86,07	307,48	680,00	

Médias que apresentam a mesma letra não diferiram estatisticamente entre si na análise de Anova One-Way seguida pelo teste *post hoc* de Bonferroni DP= Erro padrão.

Com exceção dos eosinófilos e dos monócitos, em que o DP<-2,5 apresentou valores médios significativamente mais baixos do que o DP<-1<-2,5 e o DP<-1 as demais variáveis que apresentaram diferenças significativas apresentavam diferenças entre o grupo DP<-2,5<-1 e os dois outros grupos. Cabe

salientar que, apesar das diferenças estatísticas os valores médios das variáveis investigadas estavam dentro da amplitude clínica aceitável.

Análise da prevalência de doenças prévias também foi avaliada e comparada entre os três grupos desvios-padrão determinados pela USO de calcâneo. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas na prevalência das doenças nos mesmos. Os resultados são mostrados nas Figuras 8 e 9.

Adicionalmente, as mulheres idosas investigadas foram questionadas quanto às exposições cotidianas ao sol, se trabalhavam cotidianamente em lugares fechados e se ingeriam regularmente leite (no mínimo três vezes por semana).

O tempo de exposição ao sol foi estatisticamente similar ( $p=0,827$ ) entre os três grupos de risco de fraturas, bem como o relato sobre trabalhar cotidianamente em local fechado ( $p=0,768$ ) e a ingestão regular cotidiana de leite ( $p=0,359$ ). Os resultados são apresentados na Figura 10.

A história prévia de fraturas antes da menopausa e pós-menopausa também foi investigada e comparada entre os grupos. Neste caso também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de risco de fratura, tanto no que diz respeito à história de fraturas antes da menopausa ( $p=0,211$ ) quanto após a menopausa ( $p=0,629$ ).

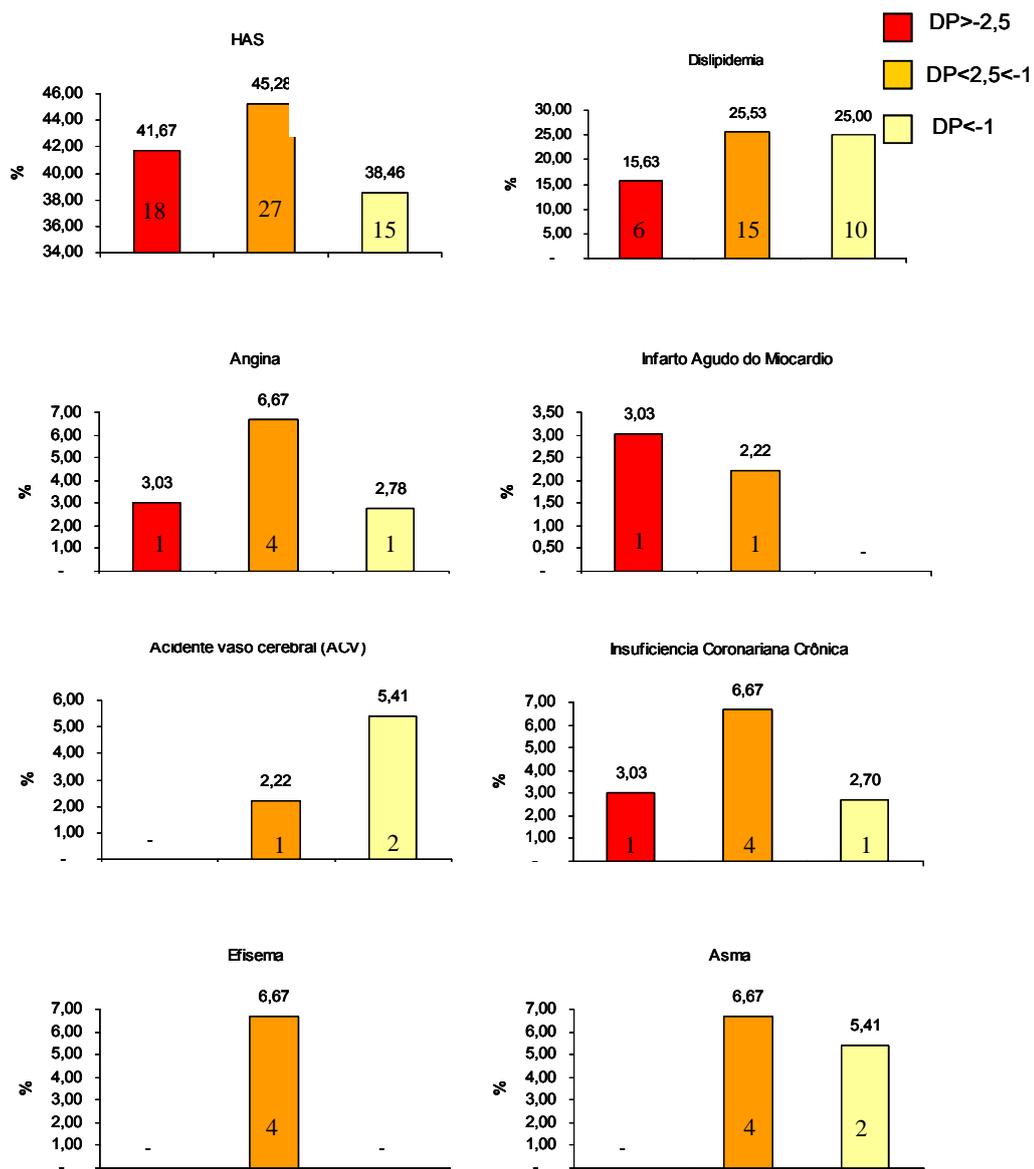


Figura 8. Comparação na prevalência de doenças prévias entre os três grupos de mulheres com diferentes desvios-padrão de ultrassonometria de calcâneo. Números dentro das colunas representam a frequência absoluta e acima das colunas a frequência relativa (%).

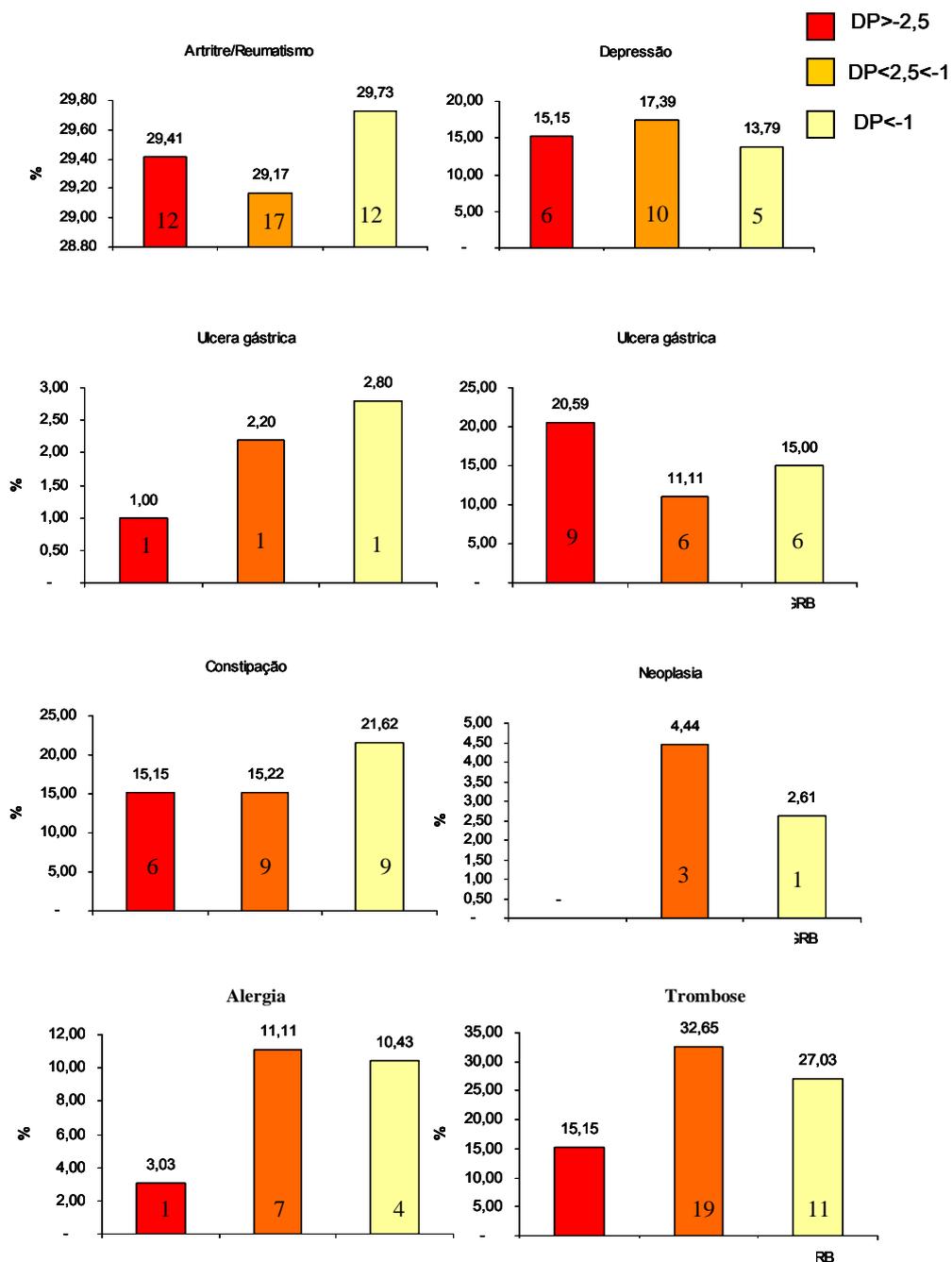
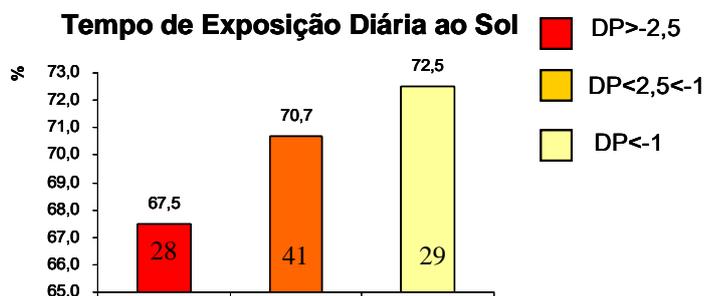
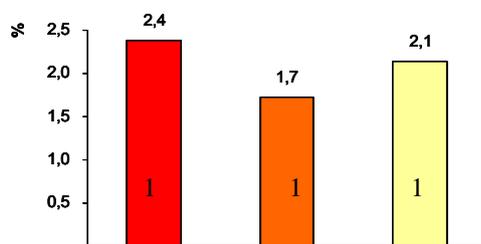


Figura 9. Comparação na prevalência de doenças prévias entre os três grupos de mulheres com diferentes desvios-padrão de ultrassonometria de calcâneo. Números dentro das colunas representam a freqüência absoluta e acima das colunas a freqüência relativa (%).



**Trabalho em local fechado**



**Ingere leite cotidianamente**

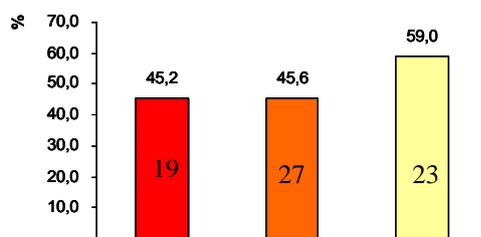


Figura 10. Comparação na prevalência de doenças prévias entre os três grupos de mulheres com diferentes desvios-padrão de ultrassonometria de calcâneo. Números dentro das colunas representam a freqüência absoluta e acima das colunas a freqüência relativa (%).

Uma vez que ainda não existem valores de referência de risco de fraturas pela avaliação ultrassonométrica que sejam consensuais, uma análise adicional foi realizada considerando os quatro principais parâmetros que são fornecidos pela ultrassonografia de calcâneo: SOS, BUA, *t*-score e o índice calculado e fornecido pelo fabricante (BQI). Para tanto, inicialmente a distribuição dos valores em percentis foi calculada. Os resultados são apresentados na Tabela 11.

**Tabela 11. Distribuição dos percentis dos valores obtidos através da Ultrassonometria de calcâneo em uma sub-amostra de mulheres idosas que vivem na comunidade de Manaus, AM.**

Percentis	SOS	BUA	T-score	BQI
5	1545,1400	12,4700	-3,4000	41,4800
10	1553,7700	22,7600	-3,0300	47,7600
15	1563,9000	30,9599	-2,9000	50,5000
20	1567,4000	40,1000	-2,8000	53,4800
25	1570,5500	43,8500	-2,7000	55,0000
30	1575,3800	46,2800	-2,5000	58,0500
35	1577,8450	47,8900	-2,4000	60,2800
40	1580,0400	49,8600	-2,3000	62,3800
45	1587,6350	54,3000	-2,0350	66,8300
50	1593,5500	56,8000	-1,8000	71,0000
55	1597,2750	60,5900	-1,7000	73,7450
60	1602,8000	63,2000	-1,5000	77,3200
65	1607,9550	66,9000	-1,3950	79,0650
70	1613,4500	69,1000	-1,2000	82,6900
75	1616,1250	74,5500	-0,9000	88,5750
80	1624,7400	75,5400	-0,7000	92,2200
85	1633,2650	80,9300	-0,5000	95,1450
90	1646,2300	84,6600	-0,0700	103,3900
95	1667,7850	99,0000	0,8000	118,0450

BUA= atenuação do som; SOS=velocidade do som; BQI=índice de qualidade óssea.

A fim de garantir um tamanho amostral mínimo para a realização das análises estatísticas adicionais, optou-se por se fazer um ponto de corte no percentil 20. A frequência de mulheres idosas com SOS, BUA, BQI e T-score abaixo do percentil 20 é mostrada na Figura 9.

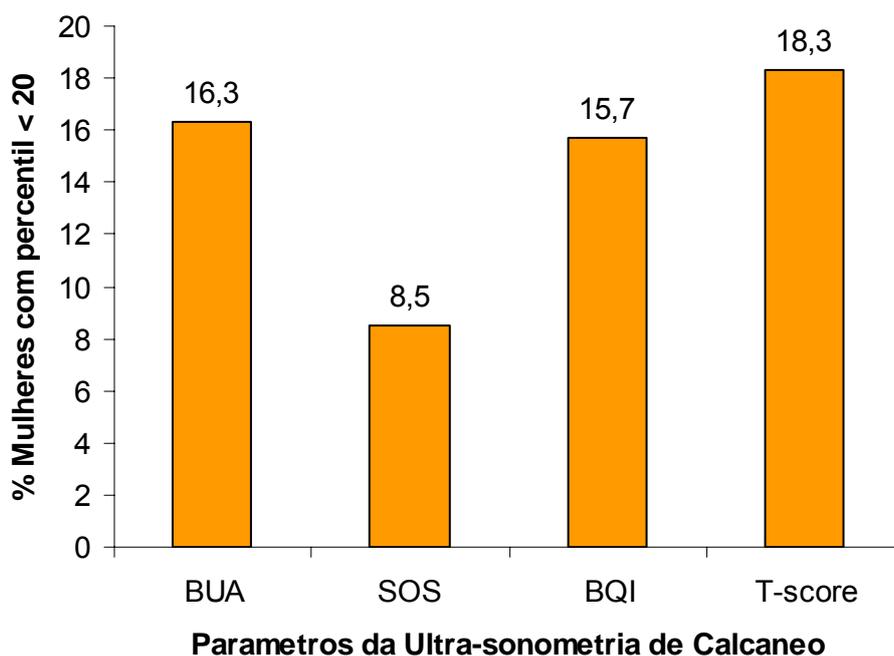


Figura 11 Frequência de mulheres idosas com parâmetros medidos e calculados a partir da ultrassonometria de calcâneo abaixo do percentil 20. Os valores foram: BUA<40, SOS<1567, BQI<53, T-score<-2,8.

A seguir variáveis relacionadas com o metabolismo ósseo (cálcio plasmático, vitamina 25-D3, vitamina 1,25-D3 e hemograma) foram comparadas entre as mulheres com percentis  $<20$  e  $\geq 20$  para todos os quatro parâmetros. Os resultados são apresentados na Tabela 11. No caso, o parâmetro que esteve mais fortemente relacionado com indicadores do metabolismo ósseo foi o BUA. Isto porque mulheres idosas com percentil  $< 20$  do BUA apresentaram níveis significativamente mais baixos de vitamina 1,25-dihidroxicolecalciferol (vitamina D3 ativa), nível alto de neutrófilos e baixo de monócitos em relação às mulheres com valores de BUA superiores ao do percentil 20.

Salienta-se que o SOS  $<20$  apresentou associação significativa somente com idades mais avançadas. E o T-score  $<-2,8$  com níveis menores de hemoglobina, hematócrito e monócitos. Entretanto, tais diferenças parecem não ter significado clínico, uma vez que ficaram dentro da amplitude de valores considerada normal para cada uma destas variáveis. Já o BQI $<53$  apresentou somente associação com valores mais baixos de monócitos.

Adicionalmente foi comparada a história prévia de fraturas, exposição cotidiana ao sol e ingestão regular de leite entre as mulheres com percentis  $< 20$  e  $\geq 20$  nos quatro parâmetros ultra-sonográficos. Os principais resultados são descritos na Tabela 13. Como pode ser observado, o parâmetro BUA foi o único significativamente associado com maior frequência de fraturas.

**Tabela 12. Comparação de variáveis associadas ao metabolismo ósseo entre mulheres com percentis <20 e > 20 de parâmetros avaliados pela ultra-sonografia de calcâneo.**

Variáveis	Percentil	BUA<40			SOS<1567			BQI<53			T-score <2,8		
		Média	±DP	p	Média	±DP	p	Média	±DP	p	Média	±DP	p
Idade (anos)	<20	71,92	9,23	0,85	81,38	21,08	<b>0,00</b>	73,54	9,02	0,49	73,15	8,57	0,64
	>20	72,34	10,12		70,94	7,09		71,99	10,18		72,14	10,32	
IMC	<20	29,68	4,59	0,35	30,06	11,87	0,46	29,08	5,12	0,76	28,91	5,01	0,87
	>20	28,55	5,61		28,82	4,16		28,70	5,55		28,72	5,61	
Calcio (mg/dl)	<20	9,54	0,38	0,81	9,60	0,42	0,64	9,58	0,41	0,86	9,58	0,41	0,88
	>20	9,57	0,45		9,53	0,43		9,56	0,44		9,56	0,44	
VD3 25- (ng/l)	<20	51,06	17,85	0,45	45,51	15,86	0,54	46,86	17,63	0,60	46,07	17,36	0,42
	>20	47,91	14,95		49,04	16,16		49,02	15,16		49,35	15,02	
VD3 1,25 (ng/l)	<20	35,26	9,16	<b>0,02</b>	46,54	17,22	0,21	39,37	14,44	0,72	38,48	14,81	0,52
	>20	42,06	14,40		40,47	12,86		40,68	13,46		40,78	13,54	
Amacias	<20	4,57	0,36	0,66	4,51	0,29	0,98	4,63	0,23	0,20	4,66	0,24	0,09
	>20	4,53	0,37		4,51	0,35		4,51	0,39		4,50	0,39	
Hemoglobina	<20	13,32	1,79	0,43	13,98	0,89	0,10	13,93	0,94	0,09	14,03	0,95	<b>0,03</b>
	>20	13,58	1,04		13,41	0,98		13,40	1,25		13,37	1,24	
Hematocrito	<20	40,21	4,83	0,44	41,81	2,83	0,16	41,90	2,80	0,10	42,16	2,81	<b>0,04</b>
	>20	40,91	2,93		40,44	2,71		40,42	3,45		40,34	3,40	
Leucócitos	<20	7.476,47	1.997,66	0,75	7.644,44	1.911,88	0,49	7.500,00	1.908,19	0,71	7.694,74	1.969,62	0,47
	>20	7.285,92	2.210,97		7.111,29	2.184,23		7.286,96	2.247,41		7.282,35	2.263,79	
Neutrófilos	<20	55,47	5,04	<b>0,04</b>	51,11	11,23	0,45	55,56	6,60	0,15	54,84	6,60	0,23
	>20	51,62	11,29		53,45	8,15		51,52	11,22		51,59	11,29	

Continuação da Tabela 12

Variáveis	BUA<40				SOS<1567			BQI<53			T-score <2,8		
	Percentil	Média	±DP	<i>p</i>	Média	±DP	<i>p</i>	Média	±DP	<i>p</i>	Média	±DP	<i>p</i>
Eosinófilos	<20	3,31	2,73	0,80	6,00	7,38	0,25	3,18	2,70	0,69	4,06	4,56	0,51
	>20	3,59	4,12		2,95	2,80		3,59	4,16		3,37	3,73	
Basófilos	<20	0,06	0,24	0,86	-	-	0,63	0,06	0,24	0,89	0,05	0,23	0,92
	>20	0,04	0,36		0,06	0,40		0,04	0,36		0,04	0,36	
Linfócitos	<20	33,88	10,55	0,18	37,33	7,66	0,84	34,06	10,66	0,19	34,21	10,41	0,19
	>20	37,49	9,61		36,61	10,38		37,52	9,64		37,60	9,68	
Linf Atípicos	<20	2,12	8,73	0,32	-	-	0,59	2,00	8,49	0,35	1,89	8,26	0,38
	>20	0,56	4,75		1,23	6,78		0,58	4,82		0,59	4,85	
Monócitos	<20	5,00	1,70	<b>0,03</b>	5,56	1,51	0,80	5,00	1,68	<b>0,02</b>	4,84	1,77	<b>0,00</b>
	>20	5,89	1,46		5,69	1,56		5,91	1,46		5,97	1,39	
Plaquetas	<20	326,65	111,75	1,00	316,00	63,80	0,85	317,22	69,04	0,58	315,79	67,15	0,50
	>20	326,66	81,59		321,40	79,66		330,24	92,25		331,15	92,63	

DP=desvio-padrão ; *p*= nível de significância; BUA= atenuação do som; SOS=velocidade do som; BQI=índice de qualidade óssea.

**Tabela 13. Comparação de variáveis associadas à osteoporose em mulheres com parâmetros de ultrassonometria de calcâneo com percentis <20 e ≥20.**

Parametro	Variáveis	Percentil	%	p	OR	IC95%	
						Min	Max
BUA	Fratura	<20	40,0	<b>0,04</b>	2,58	1,03	6,49
		>20	20,5				
	Luz solar	<20	34,8	0,55	1,33	0,52	3,45
		>20	28,6				
	Ingestão leite	<20	60,0	0,29	1,61	0,67	3,90
		>20	48,2				
SOS	Fratura	<20	15,4	0,44	0,54	0,11	2,60
		>20	25,3				
	Luz solar	<20	38,5	0,66	1,31	0,40	4,35
		>20	32,3				
	Ingestão leite	<20	61,5	0,41	1,63	0,50	5,36
		>20	49,5				
BQI	Fratura	<20	37,5	0,08	2,20	0,86	5,64
		>20	21,4				
	Luz solar	<20	34,8	0,57	1,32	0,51	3,41
		>20	28,8				
	Ingestão leite	<20	62,5	0,19	1,82	0,74	4,52
		>20	47,7				
T-Escore	Fratura	<20	32,1	0,23	1,75	0,70	4,38
		>20	21,3				
	Luz solar	<20			1,63	0,66	3,98
		>20	38,5	0,29			
	Ingestão leite	<20	27,8				
		>20					

BUA= atenuação do som; SOS=velocidade do som; BQI=índice de qualidade óssea.p=nível de significância; OR=Odds ratio (razão de chance), IC95%= intervalo de confiança a 95%.

## 5 DISCUSSÃO

No presente estudo foram inicialmente investigadas 997 idosas quanto ao padrão ultrassonométrico do calcâneo e posteriormente uma sub-amostra em que se analisou a relação da ultrassonometria com variáveis associadas ao metabolismo ósseo e fraturas.

Na primeira parte do estudo foi observada associação significativa tanto com o IMC quanto com a idade. Segundo revisão da literatura estas associações já foram previamente descritas e parecem estar diretamente relacionadas com a ultrasonografia.

Associação entre IMC, peso e fator de proteção de fraturas pela ultra-sonografia parece ser, na realidade, um viés de aferição.<sup>20</sup> Isto porque provavelmente esta associação esteja relacionada com o efeito que uma quantidade maior de tecido mole sobre o osso possui na avaliação por ultra-som. A USO basicamente avalia a velocidade, a atenuação e a reflexão do ultra-som no tecido ósseo. No caso, a atenuação do ultra-som (BUA) geralmente estudada no calcâneo é medida pelo sistema

que consiste de um tanque de água que contém dois transdutores ultra-sônicos. Um age como transmissor e o outro como receptor. O sistema possui uma interface que permite que os sinais produzidos sejam diretamente analisados por computador. Deste modo, quando o calcânhar é submetido a um feixe de ultra-som de curta duração e frequência que varia entre 200-1000 Khz, a amplitude do espectro é então comparada com a da água, o que fornece uma curva de atenuação do calcânhar versus a frequência da onda. O coeficiente angular da parte linear da curva formada é então utilizado para caracterizar o osso.<sup>20 21</sup>

Assim a atenuação está diretamente relacionada com a quantidade de osso que se encontra no caminho do feixe de ultra-som e com a própria estrutura trabecular do osso. Como aproximadamente 70% da variabilidade do BUA e SOS no calcâneo estão associados à espessura trabecular, existe sugestão de que estes parâmetros reflitam aspectos estruturais do tecido ósseo (microarquitetura) e sua qualidade. Isto porque a velocidade do ultra-som (SOS) é proporcional à raiz quadrada do produto da dureza e da densidade do osso.<sup>20</sup>

As informações descritas acima apontam então a existência de uma interferência direta do tecido adiposo nos parâmetros avaliados pelo ultra-som. Uma vez que a maioria dos equipamentos padroniza a largura do calcâneo para que seja possível medir a SOS, mas as partes moles desta parte corporal são variáveis entre os indivíduos. Como ocorre menor velocidade no tecido adiposo em relação ao tecido ósseo, o valor da velocidade do som em indivíduos obesos ou com edema do calcâneo pode estar falsamente reduzido. Por este motivo a associação positiva entre IMC e o

T-escore pode ser, na realidade, um viés de aferição e não uma associação biológica pertinente.<sup>20</sup>

Por outro lado, quando uma análise diferencial agrupando as mulheres em idade menor que 75 e  $\geq 75$  anos foi feita (Tabela 5) foi observado manutenção do IMC como fator de proteção somente nas mulheres mais idosas. Enquanto que no grupo das mais jovens tal associação foi perdida. Este resultado permite que uma questão seja feita: será que o efeito protetor do IMC seria apenas um viés de aferição ou será que existiria uma plausibilidade biológica para tal proteção?

Investigações prévias têm sugerido que a fragilidade óssea e as quedas são dois fatores importantes relacionados com as fraturas causadas pela osteoporose. Entre os muitos fatores de risco implicados com estes dois fatores encontra-se o índice de massa corporal.<sup>43</sup> No caso, o desenvolvimento de osteoporose femural tem sido relacionado com indivíduos mais magros<sup>44 45</sup>

Em relação a outros fatores de risco talvez o IMC seja o mais bem conhecido como tendo efeito sobre a densidade mineral óssea (DMO). Entretanto, ainda existe um debate sobre se é somente a massa magra, ou a massa de gordura ou ambos que influenciam a DMO. Um estudo conduzido em 2004 por Lin e colaboradores focou esta questão quando investigou 402 indivíduos saudáveis, coreanos com idade média de  $64.1 \pm 8.7$  anos para as mulheres. Os resultados mostraram que, enquanto para os homens a manutenção da massa magra foi o fator mais bem relacionado com a DMO para as mulheres tanto a massa magra quanto a massa de gordura foram significativamente relacionados com a DMO.<sup>46</sup> É claro que estes dados foram obtidos

utilizando o exame de densitometria óssea. Nestes termos, a pergunta aberta que ficaria é se o IMC também poderia influenciar a qualidade, a microarquitetura óssea que são os parâmetros avaliados pela USO?

Um estudo conduzido por Laundi-Wilhelmsen e colaboradores<sup>47</sup> feito na Suécia em 2000 investigou associação entre medidas da USO em homens e mulheres e atividade física também descreveu associação positiva significativa entre o peso e IMC e os parâmetros da USO. Entretanto, na análise multivariada tal associação foi perdida, indicando que existem outros fatores intervenientes na relação IMC e características osteoporóticas avaliadas pela USO. Como foi aqui observada associação entre IMC, idade e risco de fraturas pela USO, estes dados não chegam a ser conflitantes.

De qualquer forma, estudos complementares precisariam ser conduzidos na população aqui investigada a fim de esclarecer o quanto a associação entre IMC e qualidade óssea é biologicamente verdadeira ou apenas um viés de aferição. Outro desafio será o desenvolvimento de equipamentos no futuro que incorporem índices que permitam uma correção do efeito do tecido gorduroso na ultrassonometria .

Em relação à associação entre idade e risco de fraturas avaliadas pela USO parece que é consenso, uma vez que um grande volume de estudos tem descrito a mesma. Este é o caso do estudo do Laundi-Wilhelmsen et al.<sup>47</sup> previamente citado. A partir destes estudos tem se estimado que o declínio do BUA entre 20 a 90 anos de idade varia entre 8 a 32% e do SOS entre 4 a 5%.<sup>48 49 50</sup> Uma investigação feita por Yamazaki et al.<sup>50</sup> relatou um declínio de 24% no BQI para mulheres entre 21 a 79 anos.

Infelizmente, no presente estudo os dados de BUA e SOS não estavam disponíveis para uma análise similar, entretanto, um estudo complementar a fim de recuperar tais dados está sendo conduzido e poderá auxiliar, no futuro, no entendimento de se em populações brasileiras como é o caso da aqui estudada, este decréscimo é similar. É claro que também será necessária avaliação em mulheres mais jovens e saudáveis desta mesma população.

O segundo grupo de resultados encontrados em uma sub-amostra investigada mostrou associação principalmente entre os níveis de BUA (Tabela 7) com variáveis associadas ao risco de fraturas nas mulheres idosas.

Antes de ser discutida em mais detalhe esta associação, seria relevante tecer comentários a respeito dos níveis médios dos parâmetros da USO que foram observados na população investigada. Isto porque tal população está exposta a uma maior quantidade de radiação solar, já que se encontra em uma área geográfica tropical do planeta (Amazônia).

Revisão da literatura a este respeito permitiu que tal comparação fosse feita. A fim de dinamizar a discussão uma tabela adicional foi construída onde dados de BUA, SOS e BQI provenientes de outras populações são apresentados.

Ainda que empírica, uma vez que não foram utilizados métodos estatísticos para comparar os dados, e mesmo as condições metodológicas provavelmente apresentam diferenças, a comparação dos valores do BUA, SOS e BQI obtidas aqui em relação as descritas em outros países sugere que os valores brasileiros para estes parâmetros seriam diferenciados.

**Tabela 14 Comparação entre os parâmetros da ultrassonometria de calcâneo descritos em outros estudos internacionais.**

População	Idade	BUA Média	SOS Média	BQI Média	Ano	Refer
Brasil-AM	≥60	57,15	1583,88	72,99	2006	<sup>0</sup>
Suécia	>65	99,50	1492,50	74,30	2000	<sup>47</sup>
Finlândia	59,6±3,0	110,9	1535,3	83,7	2004	<sup>51</sup>
Coréia	≥ 60	90,2	1507,00	62,3	2005	<sup>52</sup>
França	80,47±3,78	102,2	1495,4	-	2004	<sup>53</sup>
Arábia	≥ 60	55,4	1479,4	58,3	2003	<sup>54</sup>

BUA= atenuação do som; SOS=velocidade do som; BQI=índice de qualidade óssea.

No caso o BUA seria mais baixo e o SOS mais alto. O interessante é que a população que apresentou valores do BUA mais próximos dos aqui descritos foi a árabe que também está submetida a uma intensidade solar próxima a que ocorre no Amazonas. Seriam estes dados similares devido à influência da luz solar? O quanto a influência étnica também poderia estar determinando estes valores? Certamente estas questões precisam ainda ser elucidadas.

De qualquer forma, o resultado surpreende uma vez que a literatura descreve como fator de risco para osteoporose a baixa exposição à luz solar, aspectos étnicos (mulheres caucasianas teriam maior risco de desenvolver esta morbidade), o peso e outros fatores ambientais e genéticos. Estes dados também reforçam a sugestão de

que a USO mede elementos ósseos diferentes e complementares a DMO medida pela densitometria óssea.<sup>20</sup>

Após estas considerações sobre os valores ultrassonográficos encontrados neste estudo, comentários sobre os resultados da análise da associação entre os grupos de risco de fraturas categorizados segundo a indicação do equipamento e indicadores de saúde são relevantes.

Inicialmente a Tabela 7 indicou associação estatística positiva entre BUA e idade, peso, IMC, níveis de 1,25-dihidroxitamina D3 e monócitos e indicou associação entre o SOS com idade, peso, IMC, níveis de hemácia e de monócitos. Já o T-escore apresentou associação com peso, IMC, níveis de 1,25-hidroxitamina D3 e monócitos. Entretanto, quando as mulheres foram categorizadas nos três grupos de risco de fraturas estas associações não se mantiveram ou foram confusas. Por exemplo, os níveis de hemáceas, hemoglobina, hematócrito apresentaram valores similares ao DP<-2,5 e DP<-1<-2,5 e estatisticamente diferentes. O mesmo aconteceu quando foi comparada a prevalência de morbidades entre os três grupos (Figura 7 e 8), exposição solar diária e relacionada ao trabalho e ingestão cotidiana de leite. Tais resultados levaram então ao seguinte questionamento: será que os pontos de corte propostos pelo fabricante para risco de fraturas do equipamento seriam os melhores na identificação de tal risco?

Dentro deste contexto, uma análise adicional foi conduzida seguindo em parte o modelo metodológico utilizado por Khau e colaboradores<sup>55</sup> no seu estudo: "*Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the*

*calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study* publicado no *Lancet* em 2002. Neste estudo os autores investigaram o risco de fraturas de 14 824 homens e mulheres utilizando a USO com idade entre 42 a 82 anos durante um período de 1 a 9 anos. Neste período ocorreram 121 fraturas incluindo 31 fraturas de quadril. A distribuição dos percentis de BUA e SOS foi então determinada e os indivíduos foram categorizados em percentis abaixo de 10%, de 10<sup>a</sup> 40%, de 40 a 70% e acima de 70%.

Assim, foi determinada a distribuição dos percentis do BUA, SOS, BQI e T-score na amostra investigada (Tabela 11). Uma vez que o tamanho da amostra aqui investigada era muito reduzido em relação à amostra de Khaw et al., optou-se por se utilizar um ponto de corte abaixo e acima de 20% (Figura 9) a fim de garantir minimamente a análise estatística dos resultados. Este reagrupamento das mulheres idosas participantes do estudo mostrou resultados diferenciados, como pode ser visto na Tabela 12. Por exemplo, níveis de  $BUA < 40$  estiveram significativamente associados a menores níveis de 1,25-dihidroxitamina D3, neutrófilos e monócitos e também associação com fratura prévia nas mulheres estudadas. Neste caso, mulheres que apresentavam  $BUA < 40$  tinham uma razão de chance duas vezes e meio maior de fraturar do que as que apresentavam  $BUA \geq 40$  (Tabela 13). Aqui cabe salientar que por se tratar de uma amostra delimitada de fraturas prévias, foi considerada sem divisão entre o período pré- e pós-menopáusico. Já a análise das outras variáveis incluindo morbidades não apresentou associação significativa com este novo grupo portanto, se acredita não ser necessário abordar em mais profundidade considerações sobre as mesmas.

Sobre o conjunto destes resultados cabe algumas reflexões importantes.

A primeira delas diz respeito à indicação dos pontos de corte utilizados na USO. Até o presente momento não existe consenso sobre os mesmos. Até porque especificidades dos equipamentos podem atrapalhar a construção de um único padrão que seja comum a todos, independentemente do aparelho.<sup>20 21</sup> Por não existir definição bem estabelecida de osteoporose baseada na USO quantitativa, tal técnica não é recomendada para diagnosticar osteoporose.<sup>56</sup>

Por outro lado, já é praticamente consenso que a USO não avalia densidade mineral óssea. Nestes termos, se acredita que oferecer categorias na USO similares as da DMO é um tanto quanto temerário. Ou seja, dizer a partir da análise que a mulher seria “normal”, “osteopenica” ou “osteoporótica”. Neste sentido é que tais termos foram evitados de serem utilizados no estudo aqui apresentado. Para tanto se optou em utilizar como identificação das categorias os grupos de alto, moderado e baixo risco de fraturas.

Tal opção foi balizada pelo crescente número de publicações na literatura que sugerem que a USO, apesar de não determinar densidade mineral óssea, está fortemente associada à identificação de riscos de fraturas. Provavelmente o estudo que mais contribui com esta sugestão seja o de Khaw e colaboradores<sup>55</sup> aqui já citado. Isto porque os resultados destes pesquisadores mostraram que indivíduos com BUA < percentil 10% apresentavam um risco de fratura de 4.44 (Intervalo de confiança a 95%: 2,24 a 8,89) quando comparados com os indivíduos com percentil > 30%. Quando foram consideradas somente as mulheres este risco foi 2.50 (IC95%=1,05-6,33). Os autores ainda descreveram que tal associação foi independente de idade, sexo, peso, altura, tabagismo, e história passada de fratura. Ainda pontuaram que a queda de 1

desvio padrão do BUA também estava associada com o risco relativo de fratura. Nestes termos concluíram que a USO de calcâneo seria preditora de risco de fratura de quadril tanto em homens como em mulheres.

Apesar do trabalho aqui apresentado ter limitações por se tratar de um estudo transversal, com um tamanho amostral pequeno em relação ao estudo de Khaw e cols.<sup>55</sup> é possível destacar a ocorrência de associação com fraturas quando as mulheres foram categorizadas pelos valores do percentil 20% para o BUA. Sendo assim se pode dizer que o trabalho aqui apresentado tendeu a apresentar resultados que corroboram os descritos por Khaw e colaboradores. Neste caso agregando os resultados que mostram diferenças na média de BUA segundo as populações, estudos para a determinação das curvas populacionais brasileiras de BUA e que envolvessem análises prospectivas seriam de grande relevância. Isto porque o calcâneo é um método barato, rápido, de fácil avaliação e de baixo risco para a detecção de mulheres com risco de fraturas. Em um País em desenvolvimento como é o caso do Brasil, em que recursos para programas preventivos de osteoporose são limitados (o custo da densitometria mineral óssea é relativamente elevado) levantamentos de mulheres de risco a partir da USO de calcâneo seriam de grande importância epidemiológica a fim de direcionar as que forem identificadas como tendo risco para exames adicionais de densitometria óssea. Portanto, estudos adicionais são importantes de serem conduzidos ainda que se deva fortemente salientar que a utilização da USO de calcâneo não visaria substituir a densitometria óssea, mas sim ser um exame complementar e preferencialmente de levantamento de mulheres com risco potencial a

fim de minimizar custos para a saúde pública e atingir um maior número de mulheres investigadas.

Outra discussão importante de ser feita diz respeito a consistente associação entre níveis de monócitos com BUA, SOS, T-score e BQI que foi observada no estudo.

É bom lembrar que o osso é um tecido dinâmico que evoluiu ao longo de milhões de anos para se adaptar ao estresse gravitacional fornecendo suporte mecânico tanto para a locomoção quanto para a proteção, armazenando o cálcio que também é necessário para a manutenção da homeostasia mineral e sendo local da hematopoiese.<sup>57</sup> Assim se pode dizer que a estrutura, organização e remodelamento do osso são sensíveis ao ambiente mecânico o que pode ser evidenciado a partir da observação de que pacientes acamados perdem de modo galopante massa óssea.

Este fenômeno acontece devido ao desbalanço entre a formação e reabsorção óssea. A reabsorção óssea é um elemento importante na atividade celular que modela os ossos do corpo durante o seu crescimento e desenvolvimento. No final da vida é um importante processo fisiológico já que a atividade que leva à perda óssea parece estar mais acentuada. Como se sabe, as células responsáveis pela formação e reabsorção óssea são os osteoblastos e osteoclastos, respectivamente.

A descoberta dos osteoblastos é antiga (em 1873 o pesquisador alemão Albert Kölliker descreveu estas células) e os estudos desenvolvidos ao longo de todos estes anos a partir de modelos *in vitro* e *in vivo* têm permitido a sua caracterização, a construção de conhecimento sobre as relações sistêmicas destas células com o restante do organismo e a identificação e desenvolvimento de drogas inibitórias.<sup>58</sup>

Existem tanto doenças que levam à diminuição do processo de reabsorção óssea como é o caso da osteopetrose (geralmente causada por distúrbios genéticos raros) e que levam ao aumento do processo de reabsorção. Este é o caso da osteoporose pós-menopáusia e doenças ósseas metastáticas. A reabsorção óssea nestas doenças também leva ao aparecimento de distúrbios internos na microarquitetura do osso, o que tem como consequência o aumento da fragilidade e maior risco de fraturas.<sup>58</sup> Por este motivo, como salienta Väänänen<sup>58</sup> em sua recente revisão sobre o tema: “Existe necessidade genuína de se desenvolver compostos farmacêuticos que sejam capazes de inibir a reabsorção óssea e restaurar a qualidade e a força do osso”. Por isto nestes últimos anos muitas drogas têm sido desenvolvidas com esta perspectiva.

As células osteoclásticas são grandes e polinucleares formadas a partir da fusão de células precursoras mononucleares na medula óssea. Os osteoclastos humanos geralmente contêm de 5-8 núcleos. Estas células são encontradas tanto em ossos corticais quanto trabeculares.

Os osteoblastos se diferenciam a partir de células-tronco do tecido hematopoiético na medula óssea. Evidências obtidas a partir de estudos *in vivo* e *in vitro* sugerem que os precursores mononucleares dos osteoblastos também estão presentes no sangue periférico circulante.<sup>59 60</sup>

Deste modo, segundo Väänänen<sup>58</sup> estudos realizados em diferentes laboratórios têm indicado **que é possível estimular *in vitro* os monócitos presentes no sangue periférico a se diferenciarem em osteoclastos sob condições específicas.** No

caso, as células do estroma e também osteoblastos mais diferenciados expressam citocinas e fatores de crescimento que iniciam e direcionam a diferenciação osteoclástica. Entre estas moléculas pode ser destacada a influência do fator estimulante de crescimento de colônia (M-CSF) e a proteína RANKL como reguladores positivos da diferenciação osteoclástica.<sup>61</sup> Um outro estudo feito em camundongos mostrou que o envelhecimento altera a osteoclastogênese e altera o conjunto de precursores de osteoclastos.<sup>62</sup>

Assim, investigações mais recentes têm concentrado sua atenção no papel do sistema imune no desenvolvimento da osteoporose senil, que se origina primariamente da deficiência de estrogênio e secundariamente do hiperparatireoidismo. Já existem evidências substanciais que a remodelação do osso é regulada por um balanço fino de processos que são influenciados por citocinas pró-inflamatórias e inibitórias bem como por hormônios (paratormônio, PTH). Além destes pode também ser influenciada por componentes celulares que atuam primariamente, mas não exclusivamente por moléculas como o receptor ativador nuclear fator kappa Beta.

Achados atuais em modelos animais sugerem que a perda óssea induzida pela deficiência do estrogênio pode levar a uma superregulação patológica da resposta imune adaptativa. Enquanto já é bem documentado que o conjunto de células T ativadas na osteoporose está associado a condições inflamatórias e infecciosas, só recentemente o papel das células T na destruição do osso tem sido associado à deficiência de estrogênio (provavelmente também de vitamina D3?). Estudos *in vivo* e *in vitro* em modelos pós-menopáusicos demonstraram que a deficiência de estrogênio leva ao aumento da resposta imune adaptativa o que culmina em uma produção

aumentada de proteínas pró-inflamatórias como é o caso do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). O TNF-  $\alpha$  que é ativado pelas células T aumenta a formação de osteoclastos e da reabsorção óssea. Isto ocorre porque o TNF-  $\alpha$  induz a formação de outras moléculas como o fator osteoclastogênico denominado receptor ativador do fator nuclear ligante kappa-beta. Outras moléculas também estão associadas a este processo como é o caso da interleucina 8, o interferon gama e o fator de crescimento beta.<sup>63</sup>

Apesar da grande quantidade de informações que está sendo produzida sobre as interações entre o sistema ósseo e o imune, ainda se está longe da elucidação dos mecanismos metabólicos associados. Por este motivo, a associação repetida entre níveis de monócitos e o DP<-2,5 para fraturas aqui observada, bem como a associação com os níveis de BUA, SOS e T-score da ultra-sonometria de calcâneo aqui descrita com estes níveis altos de monócitos é ainda difícil de explicar em maiores detalhes. Entretanto, as considerações biomoleculares relacionadas com a formação dos osteoclastos que foram acima descritas junto com os resultados aqui descritos servem para gerar uma série de questionamentos: (1) qual a ligação entre a diminuição da qualidade óssea e níveis altos de monócitos? (2) os níveis maiores de monócitos em mulheres com maior risco de fratura indicariam a ocorrência de maior síntese de osteoclastos, onde os monócitos serviriam de “células adicionais” para reposição de células osteoclásticas? (3) qual seria a relação dos níveis elevados de monócitos com níveis de precursores dos osteoclastos que estão presentes no sangue periférico? (4) existiria um fator universal ou um conjunto de fatores reguladores desencadeadores de diferenciação tanto de monócitos quanto de precursores dos osteoclastos? (5) que

moléculas com regulação inibitória destes fatores estariam presentes nos organismos nas fases de desenvolvimento mais jovens e ausentes ou em baixa concentração no envelhecimento? (6) estaria a regulação dos níveis de cálcio associada a esta diferenciação? (7) considerando que o papel da queda nos níveis de estrogênio está diretamente relacionado com o aumento no número de osteoclastos e consequentemente da reabsorção óssea, qual seria o papel da vitamina D3 e mesmo do PTH na regulação da indução da diferenciação de monócitos em osteoclastos ou mesmo no aumento dos níveis de monócitos em mulheres de alto risco de fraturas?

Apesar de não pertencer ao escopo do presente estudo, tais questões são instigantes e se acredita que trabalhos futuros complementares seriam de grande relevância não só para o entendimento dos processos osteoporóticos associados ao envelhecimento, mas também para subsidiar o desenvolvimento de novas drogas inibitórias da reabsorção óssea.

A outra associação com o BUA que foi observada diz respeito aos níveis da 1,25-dihidroxitamina D3. No caso, mulheres idosas com níveis de BUA abaixo do percentil 20% apresentaram menor quantidade média deste hormônio ainda que dentro da variação esperada.

As considerações feitas devem partir da premissa de que existe um corpo de investigações que mostra que a formação de vitamina D3 na pele é muito menos eficiente nos idosos do que nos jovens. Um estudo em que foi feita irradiação com UV em todo corpo mostrou um aumento de vitamina 25-D3 quatro vezes maior nos adultos jovens do que nos idosos.<sup>64</sup>

Uma vez que os níveis de exposição solar, ingestão de cálcio, cálcio plasmático e de vitamina D-25 foram similares com o grupo de menor risco, valores mais baixos da vitamina D3-1,25 observados no grupo de maior risco poderiam estar relacionados com a competência renal em sintetizar esta molécula. É claro que uma menor síntese da vitamina 1,25-D3 também pode estar ocorrendo em outros órgãos do corpo que a produziram como é o caso da próstata, mama, cólon, etc.<sup>65</sup> Portanto, investigações complementares precisam ser feitas para elucidar se a queda na competência renal na produção da vitamina 1,25-D3 seria um dos fatores causais das modificações na microarquitetura óssea e risco de quedas avaliadas pela USO de calcâneo.

Adicionalmente, cabe salientar que os níveis de vitaminas 25-D3 e 1,25-D3 estiveram dentro dos valores esperados e encontrados em outras populações que não somente as que vivem em regiões tropicais. Nestes termos é importante lembrar que além da exposição ao sol, outros fatores podem modular positivamente esta vitamina como é o caso da dieta rica em peixe. Entretanto em Manaus estes dois fatores protetores se juntam uma vez que a alimentação local é fortemente baseada em peixe. Aqui também exames complementares são cabíveis e de grande interesse epidemiológico.

Adicionalmente, se faz necessário comentar um estudo recente publicado por Steward e colaboradores em março de 2006 denominado *“Long-term fracture prediction by DXA and QUS: a 10-year prospective study.”* No caso o estudo investigou a capacidade da densidade mineral óssea e da ultra-sonometria de calcâneo predizerem fraturas de longo termo quando as mesmas foram avaliadas em 3883 mulheres que estavam no período próximo à menopausa. As mesmas foram selecionadas ao acaso

da comunidade. Os autores relataram que ambos os métodos foram preditores de qualquer tipo de fratura e de fraturas osteoporóticas e que o USO prediz estes eventos independente da densidade mineral óssea. A DEXA foi avaliada na espinha e quadril utilizando o equipamento Norland XR-26 e o USO foi avaliado no calcâneo utilizando o equipamento Walker UBA 575. Estas mulheres foram seguidas em uma média de  $9.7 \pm 1.1$  anos. Todas as fraturas incidentes foram identificadas e validadas por exames de raio-X. No caso, os autores sugeriram que é possível avaliar o risco de fraturas em mulheres que recém entraram em menopausa, e pareceria que o BUA pode ser um fator preditor melhorado do de fraturas em comparação com DEXA, uma vez que o risco relativo foi independente e mais alto utilizando o BUA.

Apesar da investigação aqui descrita ter um delineamento transversal, uma vez que foi observada associação entre os níveis de BUA e indicadores de fratura, os dados aqui apresentados parecem corroborar o estudo recentemente descrito por Steward e cols.

Finalmente é importante salientar que o estudo aqui apresentado possui algumas limitações que merecem ser destacadas: (1) é um estudo transversal; (2) por motivos logísticos incluindo tempo e recursos financeiros, não foi possível realizar nas mulheres classificadas nos três grupos de desvios-padrão, exames complementares como a DMO. Também o tamanho amostral que foi incluído na segunda etapa do estudo ficou relativamente reduzido por estes mesmos motivos; (3) seria necessária a investigação de outras variáveis como é o caso do perfil nutricional e de atividade física das idosas participantes, que também não foi objeto de interesse deste primeiro trabalho na área. Entretanto, como o grupo examinado participa de um programa de atenção ao idoso da

Prefeitura Municipal os mesmos participam regularmente de programas de exercícios e a parte das refeições realizadas é feita no próprio centro com orientação nutricional adequada.

Entretanto, apesar destas limitações, a investigação e seus resultados gerados abrem um vasto campo de pesquisas adicionais por terem gerado um conjunto significativo de questões que merecem ser respondidas. Estas respostas possivelmente contribuirão para o estabelecimento de programas preventivos que atinjam um número extenso da população e que garantam a manutenção da qualidade de vida das idosas. Isto porque, sem dúvida a osteoporose e as fraturas ósseas representam um aumento na carga mórbida do indivíduo que tem conseqüências individuais, familiares e sociais.

## 6 CONCLUSÃO

O presente estudo, que descreveu a prevalência de mulheres idosas com diferentes desvios-padrão determinados pela ultrassonometria de calcâneo (USO) e sua associação com indicadores que estão associados à osteoporose em mulheres idosas que vivem na comunidade de Manaus-AM mostrou que:

- a prevalência dos grupos de desvios-padrão foi similar à descrita em outros países;

- mulheres mais idosas e mais obesas apresentavam maior prevalência de  $DP < -2,5$ .

- mulheres com  $DP < -2,5$  avaliadas pelo percentil 20% do BUA tinham maior prevalência de obesidade, menores níveis plasmáticos de vitamina 1,25-D3 e maiores níveis plasmáticos de monócitos e maior história prévia de fraturas;

- a exposição solar e a ingestão de leite não apresentaram associação com as categorias de desvio-padrão pela USO de calcâneo.

Nº \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_/\_\_/\_\_

Anexo 1

## PROJETO VITAMINA D3 E ULTRASONOMETRIA

### 1º MÓDULO: IDENTIFICAÇÃO E VARIÁVEIS SÓCIOECONOMICO CULTURAIS

**NOME:**


ENDEREÇO:																		
											TELEFONE:							

IDADE:		DATA NASCIMENTO			19
--------	--	-----------------	--	--	----

ESTADO CIVIL:	1	VIÚVA	2	CASADA OU	3	SOLTEIRA
---------------	---	-------	---	-----------	---	----------

ESCOLARIDADE:	1	NÃO ALFABETIZADA	2	ATÉ 4 ANOS	3	ATÉ 8 ANOS
	4	ATÉ 12 ANOS	5	> 12 ANOS		

RENDA:	1	SEM RENDA	2	ATÉ 1 SALÁRIO	3	2-3 SALÁRIOS
	4	4-5 SALÁRIOS	5	5-9 SALÁRIOS	6	>10 SALÁRIOS

MORADIA:	1	PRÓPRIA	2	ALUGADA	3	OUTRA
----------	---	---------	---	---------	---	-------

SITUAÇÃO FUNCIONAL:	1	APOSENTADA	2	ATIVA
		ATIVIDADE ANTERIOR:		
		ATIVIDADE ATUAL:		

### 2º MÓDULO: CARACTERÍSTICAS REPRODUTIVAS

MENARCA:		Nº GRAVIDEZ		Nº FILHOS:		
MENOPAUSA:		AMAMENTOU	1	SIM	2	NÃO
	QUANTOS FILHOS AMAMENTOU?					
	SOMA TOTAL DOS MESES DE AMAMENTAÇÃO					

### 3º MÓDULO: CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

PESO AOS 20 ANOS		ALTURA AOS 20 ANOS			
PESO ATUAL		ALTURA ATUAL		IMC:	
CINTURA:		QUADRIL:		BIOIMPEDÂNCIA:	

PRESSÃO:	PAS(1)		PAD(1)		PAS(2)		PAD(2)	
PRESSÃO MÉDIA:								

Nº \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

#### 4º MÓDULO: ATIVIDADE DE VIDA DIÁRIA

##### A SENHORA CONSEGUE:

Tomar banho sozinha?	0	Sim	1	Não
Escolher roupas e se vestir sem auxílio (exceto calçar sapatos)?	0	Sim	1	Não
Deitar/levantar da cama. Sentar em uma cadeira, sem ajuda?	0	Sim	1	Não
Ir ao banheiro e usa-lo sem auxílio?	0	Sim	1	Não
Alimentar-se sem assistência (exceto cortar carne/passar manteiga no pão)?	0	Sim	1	Não
Controlar sua bexiga e/ou intestinos?	0	Sim	1	Não
<b>PONTUAÇÃO (0= Autonomo; 1&gt; dependente)</b>				

#### 5º MÓDULO: PERFIL DE DOENÇAS PRÉVIAS

ALGUM MÉDICO DIAGNOSTICOU ALGUMA DESTAS DOENÇAS NO SR(A)?			TRATADA		EM TRATAMENTO		
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	
Diabetes Tipo II	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	
Hipertensão	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	
Dislipidemia (colesterol alto)	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	
Angina	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	
Infarto agudo do miocárdio	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	
<b>Osteoporose (todos os casos)</b>	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	
Hipotireoidismo	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	
Derrame (acidente vaso cerebral)	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	
Insuficiência cardíaca	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	
Efisema pulmonar	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	
Asma/bronquite	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	
Artrite e/ou doenças reumáticas	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	
Depressão	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	
Outras doenças psiquiátricas. Qual?	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	
Úlcera/gastrite?	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	
Constipação (prisão de ventre)	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	
Neoplasia (câncer) Qual?	Idade da doença:	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Alergia	Qual(s)?	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Trombose ou varizes		Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Insuficiência renal		Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Insuficiência hepática		Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não

**Observação: circular o Sim ou o Não**

#### 6º MÓDULO: HISTÓRIA DE FRATURAS

Antes da menopausa	0	Sim	1	Não
Depois da menopausa	0	Sim	1	Não
História de fratura na família?	0	Sim	1	Não
Idade em que ocorreu a(s) fratura(s)?				

Nº \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### 7º MÓDULO: EXPOSIÇÃO AO SOL

Descreva brevemente suas atividades diárias cotidianas?

Horário em que acorda?					Qual?	Tempo estimado?
	1	Sim	2	Não		
Realiza atividade matinal em que fica exposta ao sol?						
Trabalha em local fechado ao longo do dia e não se expõe ao sol diariamente.						
Gosta do sol?	1	Sim	2	Não		

Cotidianamente a Sra. se expõe ao sol	1	menos que 30 minutos/dia
	2	entre 30 a 60 minutos/dia
	3	entre 60 a 120 minutos/dia
	4	mais que 120 minutos/dia

Nº \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_/\_\_/\_\_

**8º MÓDULO: AVALIAÇÃO NUTRICIONAL 24 HORAS (1ª)**

Data da avaliação:	___/___/___	Dia da Semana	Dom	Seg	Ter	Qua	Qui	Sex	Sab

Refeições	Alimento (comida e líquidos)	Medida caseira	Refeição habitual?	
			Sim	Não
Desjejum Horário:				
Colação Horário:				
Almoço Horário:				
Lanche Horário:				
Janta Horário				
Ceia Horário:				

**CONSUMO DE LEITE**

TOMA LEITE?	1	SIM	2	NÃO

**EVOLUÇÃO DO CONSUMO DE LEITE AO LONGO DA VIDA**

	Velhice	Adulto	Juventude
Não toma (ou)			
1-2			
+ 2			

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

<sup>1</sup> Carvalho, JAM; Garcia, RA. O envelhecimento da população brasileira: um enfoque demográfico. Cad Saúde Pú; 2003.19:725-33.

<sup>2</sup> Instituto Brasileiro de Geografia Estatística. <http://www.ibge.gov.br> (Acesso em 02 de novembro de 2004)

<sup>3</sup> <http://www.who.org> (HALE Index) (Acesso em 28 de novembro de 2004).

<sup>4</sup> <http://www.datasus.gov.br> (Acesso em 28 de novembro de 2004).

<sup>5</sup> WHO (World Health Organization). Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. WHO Technical Report Series 843. Geneva: WHO; 1994

<sup>6</sup> Riggs, BL; Melton, LJ. The worldwide problem of osteoporosis: Insight afforded by epidemiology. Bone; 1995. 17:505S-511S.

---

<sup>7</sup> Sowers, M; Cruchfield, M; Bandekar, R; Randolph, JF; Shapiro, B; Schork, MA; Jannausch, M. Bone mineral density and its change in pre-and perimenopausal white women: The Michigan Bone Health Study. *J Bone Min Res*; 1998. 13:1134-1140.

<sup>8</sup> Faulkner, KG; von Stetten, E; Miller, P. Discordance in patient classification using T-scores. *J Clin Densi*; 1999. 2:343-350.

<sup>9</sup> Looker, AC; Johnston Jr., CC; Wahner, HW; Dunn, WL; Calvo, MS; Harris, TB; Heyse, SP; Lindsay, RL. Prevalence of low femoral bone density in older US women from NHANES III. *J Bone Min Res*; 1995. 10: 796-802.

<sup>10</sup> Eddy, D; Johnston, CC; Cummings, SR; Dawson-Hughes, B; Lindsay, R; Melton, LJ; Slemenda, CW. Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteop Int*; 1998. 8:S1-S88.

<sup>11</sup> Nelson, DA; Barondess, DA; Hendrix, SL; Beck, TJ. Cross-sectional geometry, bone strength, and bone mass in the proximal femur in black and white postmenopausal women. *J Bone Min Res*; 2000. 15:1992-1997.

<sup>12</sup> Morales-Torres, J; Gutierrez-Urena, S. Osteoporosis Committee of Pan-American League of Associations for Rheumatology. The burden of osteoporosis in Latin America. *Osteoporos Int*; 2004. 15:625-32.

<sup>13</sup> Silva, LK. Avaliação tecnológica em saúde: densitometria óssea e terapêuticas alternativas na osteoporose pós-menopausa. *Cad. Saúde Púb*; 2003. 19:987-1003.

---

<sup>14</sup> Azevedo, MNL; Alencar, R; Baptista, R; Pasqualette, HÁ; Carneiro, RA; Vianna, U. Revista Brasileira de Reumatologia; 1997. 37: 201-204.

<sup>15</sup> Marone, MMS; Lewin, S; Bianco, AC; Correa, PHS. Diagnóstico de osteoporose através da densitometria de dois fótons. Rev Ass Méd Brasa; 1989. 35:57-62.

<sup>16</sup> Marshall, D; Johnell, O; Wedel, H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ; 1996. 312:1254-1259.

<sup>17</sup> Kanis, JA; McCloskey, EV; de Takats, D; Pande, K. Clinical assessment of bone mass, quality and architecture. Osteoporos Int; 1999. 9:S24-8.

<sup>18</sup> Kleerekoper, M. Villanueva, AR; Stansiu, J; Rao, DS; Parfitt, AM. The role of three dimensional trabecular microstructure in the pathogenesis of vertebral compression fractures. Calcif Tissue Int; 1985. 37:594-597.

<sup>19</sup> Mosekilde, LI; Mosekilde, LE; Danielsen, CC . Biochemical competence of vertebral trabecular bone in relation to ash density and age in normal individuals. Bone; 1987. 8:79-85.

<sup>20</sup> Castro, CHM; Pinheiro, MM; Szejnfeld, VL . Prós e contras da ultra-sonometria óssea de calcâneo. Rev Ass Med Bras; 2000. 46:1-13.

---

<sup>21</sup> Gluer, CC . The International Quantitative Ultrasound Consensus Group. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis. Expert agreement on current status. *J Bone Miner Res*; 1997. 12:1280-1288.

<sup>22</sup> Glauer, CC; Wu, CY; Genant, HK . Broadband Ultrasound Attenuation signals depend on trabecular orientation: an in vitro study. *Osteoporos Int*; 1993. 3:185-191.

<sup>23</sup> Turner, CH; Peacock, M; Timmerman, L; Neal, JM; Johnston Jr., CC. Calcaneal ultrasonic measurements discriminate hip fracture independently of bone mass. *Osteoporos Int*; 1995. 5:130-135.

<sup>24</sup> Han, S; Rho, J; Medige, J; Ziv, I. Ultrasound velocity and broadband attenuation over a wide range of bone mineral density. *Osteopors Int*; 1996. 6:291-296.

<sup>25</sup> Rosenthal, L; Caminis, J; Tenehouse, A. Calcaneal ultrasonometry: response to treatment in comparison with dual X-ray absorptiometry measurements of the lumbar spine and femur. *Calcif Tissue Int*; 1999. 64:200-2004.

<sup>26</sup> Pande, KC; Pande, SK; de Takats, D; McCloskey, EV. Modified calcaneal index: a new screening tool for osteoporosis based on plain radiographs of the calcaneum. *J Orthop Surg*; 2005. 13:27-33.

---

<sup>27</sup> Malerba, M; BOssoni, S; Radaeli, A; Mori, E; Romanelli, G; Tantucci, C; Giustina, A; Prossi, A. Bone ultrasonometric features and growth hormone secretion in asthmatic patients during chronic inhaled corticosteroid therapy. *Bone*; 2006. 38:119-124.

<sup>28</sup> Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Bone*; 2001. 22(4):477-501.

<sup>29</sup> Chel, VGM; Ooms, ME; Popp-Snijders, C; Pavel, S; Schothorst, AA; Meulemans, CCE; Lips, P. Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperparathyroidism in the elderly. *J Bone Miner Res*; 1998. 13:1238 -1242

<sup>30</sup> Krall, EA; Sahyoun, N; Tannenbaum, S; Dallal, GE; Dawson-Hughes, B. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid secretion in postmenopausal women. *N Engl J Méd*; 1989. 321:1777-1783.

<sup>31</sup> Stewart, AF; Adler, M; Byers, CM; Segre, GV; Broadus, AE. Calcium homeostasis in immobilization: an example of resorptive hypercalciuria. *N Engl J Méd*; 1982. 306:1136-1140.

<sup>32</sup> Corless, D; Gupta, SP; Switala, S; Boucher, BJ; Barragry, JM; Cohen, RD; Diffey, BL. Response of plasma 25-hydroxyvitamin D to ultraviolet irradiation in long-stay geriatric patients. *Lancet*; 1978. 2: 649–651.

<sup>33</sup> Du X, Greenfield H, Fraser DR, Ge K, Trube A, Wang Y. Vitamin D deficiency and associated factors in adolescent girl in Beijing. *Am J Clin Nutr*; 2001 74:494-500.

- 
- <sup>34</sup> Alagol F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalci O. Sunlight exposure and vitamin D in Turkish women. *J Endocrinol Invest*; 2000. 23:173-177.
- <sup>35</sup> Dawodu, A; Agarwal, M; Hossain, M. Hypervitaminosis D and vitamin D deficiency in exclusively breast feeding infants and their mother in summer: a justification for vitamin D supplementation of breast-feeding infants. *J Pediatr*; 2003. 142:169-173.
- <sup>36</sup> Sedrani, SH; Elidrissy, AW; Arabi, KM. Sunlight and vitamin D status in normal Saudi subjects. *Am J Clin Nutr*; 1983. 38:129-132
- <sup>37</sup> Sedrani, SH. Low 25-Hydroxy vitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. *Ann Nutr Metab*; 1984. 28:181-185.
- <sup>38</sup> Azizi, F; Rais-Zadeh, F; Mir Said Ghazi, A. vitamin D deficiency in a group of Tehran Population. *Research Med*; 2000. 4:291-303.
- <sup>39</sup> Taha, S; Dost, S; Sedrani, S. 25-hydroxy vitamin D and total calcium extra ordinarily low plasma concentrations in Saudi mothers and their neonates. *Pediatr Res*; 1984. 18:739-741.
- <sup>40</sup> Fonseca, V; Tongia, R; el-Hasmi, M. Exposure to sunlight and vitamin D deficiency in Saudi Arabian women. *PostDP<-2,5d Med J*; 1984. 60:589-591.
- <sup>41</sup> Gowami, R; Gupta, N; Gosuwami, D. Prevalence and significance of low 25-Hydroxy vitamin D concentrations in healthy subjects in Dehli. *Am J Clin Nutr*; 2000. 72:422

---

<sup>42</sup> Hashemipour;S Larijani B; Adibi H; Javadi E; Sedaghat M; Pajouhi M; Soltani; Shafaei AR; Hamidi Z; Fard ARk; Hossein-Nezhad A; Booya A. Vitamin D deficiency and causative factors in the population of Tehran. BMC Public Health; 2004. 4:38.

<sup>43</sup> Guthrie, JR; Dennerstein, L; Wark, JD. Risk factors for osteoporosis: A review. Medscape Womens Health; 2000. 5:E1.

<sup>44</sup> Elia, M. Obesity in the Elderly. Obes Res; 2001. 9:244S-248S

<sup>45</sup> Buerger, H; De Laet, CEDH; Van Daele, LA; Weel, AEAM; Witteman, JCM; Hofman, A. Risk factors for increase bone loss in an elderly population. Am J Epidemiol; 1998. 147:871-9.

<sup>46</sup> Soo Lima, B; Jounga H, Shinb CS, Leeb JK, Kima KS, Shina EK, KimaHY, Limc M and Sung-II C. Body composition changes with age have gender-specific impacts on bone mineral density. Bone; 2004. 35 (3): 792-798.

<sup>47</sup> Laudin-Wilhelmsen, K; JOhansson, S; Rosengren, A; Dotevall, A; Lappas, G; Bengtsson, B-A. Whilhelmsen, L. Calcaneal ultrasound measurements are determined by age and physical activity. Studies in two Swedish random population samples. J Int Méd; 2000. 247:269-278.

<sup>48</sup> Herd, RJ; Ramalingham, T; Ryan, PJ; Fogelman, I; Blake, GM. Measurements of broadband ultrasonic attenuation in the calcaneus in premenopausal and postmenopausal women. Osteoporosis; 1992. 2: 247±51.

---

<sup>49</sup> Palácios, S; Menendez, C; Calderon, J; Rubin, S. Spine and femur density and broadband ultrasound attenuation of the calcaneus in normal Spanish women. *Calcif Tissue Int*; 1993.

<sup>50</sup> Yamazaki, K; Kushida, K; Ohmura, A; Sano, M; Inoue T. Ultrasound bone densitometry of the os calcis in Japanese women. *Osteoporosis Int*; 1994. 4: 220-5.

<sup>51</sup> Huopio, J; Kröger, H; Honkaten, R; Jurvelin, J; Saarikoski, S; Alhava, E. Calcaneal ultrasound predicts early postmenopausal fractures as well as axial BMD. A prospective study of 422 women. *Osteoporosis Int*; 2004. 15:190-195.

<sup>52</sup> Shin, MH; Kweon, SS; Park, KS; Heo, H; Kim, SJ; Nam, HS; Jeong, SK; Chung, EK; Choi, JS. Quantitative ultrasound of the calcaneus in a Korean population: reference data and relationship to bone mineral density determined by peripheral dual X-ray absorptiometry. *J Korean Med Sci*; 2005; 20:1011-6.

<sup>53</sup> Schott, AM; Kassai Koupai, B; Hans, D; Dargent-Molina, P; Ecochard, R; Bauer, DC; Breart, G; Meunier, PJ. Should age influence the choice of quantitative bone assessment technique in elderly women? The EPIDOS study. *Osteoporosis Int*; 2004. 15:196-203

<sup>54</sup> Saadi, HF; Reed, RL; Carter, AO; Dunn, EV; Qazaq, HS; Al-Suhaili, AR. Quantitative ultrasound of the calcaneus in Arabian women: relation to anthropometric and lifestyle factors. *Maturitas*; 2003. 44:215-23.

---

<sup>55</sup> Khaw, K-T; Reeve, J; Luben, R; Bingham, S; Welch, A; Wareham, N; Oakes, S; Day, N. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet*; 2004. 363:197-202.

<sup>56</sup> National Osteoporosis Society. Position statement on the use of quantitative ultrasound in the management of osteoporosis. [http://www.nos.org.uk/PDF/QUS\\_Statement.pdf](http://www.nos.org.uk/PDF/QUS_Statement.pdf) (acesso em Jan 20, 2006).

<sup>57</sup> Einhorn, TA. Biomechanics of bone. In Bilezikian R.L., Rodan G.A., eds. *Principles of Bone Biology*. San Diego: Academic Press Inc; 1996. 25-37.

<sup>58</sup> Väänänen, K; Mechanism of osteoclast mediated bone resorption – rationale for the design of the new therapeutics. *Adv Drug Del Ver*; 2005. 57:959-971.

<sup>59</sup> Walker, DG. Osteopetrosis in mice cured by temporary parabiosis. *Science*; 1973. 180:875.

<sup>60</sup> Walter, DG. Bone resorption restored in osteopetrotic mice by transplants of normal bone marrow and spleen cells. *Science*; 1975. 190: 784-85.

<sup>61</sup> Yasuda, H; Shima, N; Nakagawa, N; Mochizuki, SI; Yano, K; Fujise, N; Sato, Y; Goto, K; Yamaguchi, M; Kuriama, T; Kanno, A; Mukarami, A; Tsuda, E; Morinaga, T; Higashio, K. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin

---

(OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrin*; 1998. 139:1329-1337.

<sup>62</sup> Aging increases stromal/osteoblastic cell-induced osteoclastogenesis and alters the osteoclast precursor pool in the mouse. *Science*; 2005. 20:1659-1668

<sup>63</sup> Weitzmann, MN; Pacifici, R. The role of T lymphocytes in bone metabolism. *Immunol Rev*; 2005. 208:154-68.

<sup>64</sup> Chel, VG; Ooms, ME; Popp-Snijders, C; Pavel, S; Schothorst, AA; Meulemans, CC; Lips, P. Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperparathyroidism in the elderly. *J Bone Miner Res*; 1998. 13:1238-42.

<sup>65</sup> Holick, MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*; 2004. 80:1678S-88S.

