

Data de publicação: 25 de Maio de 2018

Vitamina D na prevenção da fratura osteoporótica

Wanderley Bernardo e Thais Frank

INTRODUÇÃO

Pressupõe-se que alguns grupos específicos de pacientes sejam mais susceptíveis, particularmente, à deficiência de vitamina D, como aqueles em uso de determinados medicamentos, como: anticonvulsivantes, antirretrovirais, distúrbios absortivos (doença inflamatória intestinal, doença celíaca) osteoporose, fraturas de repetição, insuficiências renal ou hepática, neoplasias, pequena exposição solar, entre outros.

Em termos de investigação diagnóstica, não há evidência de que o rastreio da deficiência de vitamina D traz benefício, além do que tal ação é atribuição de governo. O diagnóstico deve estar concentrado a partir da presença de sintomas, de grupos de risco de hipovitaminose e em pacientes com risco de eventos evitáveis com a suplementação. Esta, aliás, tem apropriada aplicação na presença da deficiência laboratorial e na prevenção de eventos em grupos de risco. Outras ações diagnósticas, preventivas e terapêuticas também devem ser analisadas especificamente à luz da evidência disponível.

No Brasil, há a hipótese imprecisa em sua quantificação por meio de levantamentos epidemiológicos que o problema da deficiência da vitamina D existe, com índices por exemplo de 36% em adolescentes [cut-off <50nmol/L (<20ng/ml)], 77% em adultos [<50nmol/L (<20ng/ml)] e em idosos de 15% [<30 nmol/L (< 12 ng/ml)]¹.

Muita literatura tem sido produzida em relação à importância da vitamina D em diversas situações clínicas, como a influenza A em crianças, tireoidite de Hashimoto, força muscular, níveis de testosterona, anemia falciforme, mobilidade em idosos, fertilização, reposição em crianças e adolescentes, diabetes mellitus, neoplasias de pâncreas, de pulmão, hematológicas, mortalidade global, pré-eclâmpsia, risco cardiovascular, síndrome do ovário policístico, dismenorreia, etc.

Particularmente, uma das situações clínicas mais importantes em sua associação com a deficiência de vitamina D (e cálcio) é a osteoporose masculina e feminina. Diretrizes nacionais^{2,3} abordaram essa questão respondendo a dúvidas como: a deficiência de vitamina D está associada à osteomalácia

Revisão SISTEMÁTICA



e ao risco de fraturas de fêmur em homens e mulheres com idade superior a 65 anos; o cálcio e a vitamina D são essenciais para o tratamento da osteoporose e a suplementação reduz a perda de massa óssea; o monitoramento da 25-hydroxyvitamin D contribui para preservar a massa óssea; mulheres com idade ≥ 50 anos devem receber suplementação com vitamina D 1 a 2 gramas/ dia (1.200 mg / dia); solicitar exames antes do início do tratamento e a meta dos níveis de vitamina D devem ser > 30 ng/ml.

Ainda em relação ao papel da suplementação de vitamina D (e cálcio), duas revisões sistemáticas com meta-análise abordando a prevenção de fraturas em pacientes com idade superior a 50 anos, obtiveram resultados opostos: identificando benefício⁴ ou não⁵.

Ultimamente a revisão⁵ que não identificou redução de fraturas com a suplementação tem uma série de inconsistências metodológicas como: 1. ao concluir que o uso rotineiro de cálcio, vitamina D, ou suplementos combinados em idosos da comunidade não traz benefício, ao considerar o critério de inclusão adultos com mais de 50 anos, não considera que a absorção de cálcio na dieta e a síntese de vitamina D na pele é maior em indivíduos jovens do que em idosos (> 60 anos); exclui de maneira imprópria estudos incluídos na revisão que a precedeu; incluí indevidamente estudos que não tiveram fratura como desfecho, que duplicam amostra de estudos prévios e, apesar de seus critérios de elegibilidade se limitarem a populações de idosos (> 50 anos) fora de casas para cuidado de idosos, incluíram um estudo com essa população; os estudos selecionados não se limitaram ao intervalo de 10 anos (critério utilizado na busca de estudos primários); os subgrupos por tipo de fratura (sem análise global) são inadequados, bem como excluem as fraturas femoral e não vertebral na análise do total de fraturas, porque se concentram mais nos ossos do que os pacientes; poderia ter sido considerados pacientes vivendo em casa de idosos e na comunidade demonstrando as diferenças de resultados com a suplementação por meio de análises de subgrupo, sem necessidade de especular usando opinião acrítica.

Sendo assim, frente à controvérsia entre revisões sistemáticas, refizemos a revisão com o objetivo de criticamente avaliarmos se a prevenção de fraturas pode ser obtida por meio da suplementação de vitamina D (associada ou não ao cálcio) em pacientes com idade ≥ 50 anos.

Revisão

SISTEMÁTICA

MÉTODO

DÚVIDA CLÍNICA

Qual o papel da suplementação de vitamina D e cálcio na prevenção de fraturas em pacientes com idade superior a 50 anos?

P.I.C.O.

- P:** pacientes com idade superior a 50 anos
- I:** suplementação com vitamina D e cálcio
- C:** placebo ou nenhuma suplementação
- O:** fraturas de baixo impacto

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DA EVIDÊNCIA

P.I.C.O.

Ensaio clínico randomizado (ECR)

Sem limite de período ou idioma

Textos completos ou resumos com dados

BASE CONSULTADA:

Medline

ESTRATÉGIA UTILIZADA

[(Vitamin D) OR (Vitamin D3) OR (25-(OH)D) OR (25-Dihydroxyvitamin D)] AND (Fractures or Fracture) AND (random OR clinical trial OR controlled trial)*

Recuperados: 1420 trabalhos

Selecionados: 12 trabalhos⁶⁻¹⁷

Motivos principais de exclusão: não é PICO, não é ECR, fratura não foi desfecho.

RESULTADOS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS

As características dos estudos incluídos⁶⁻¹⁷ estão descritas na tabela 1. Resumidamente são pacientes com idade superior a 50 anos, sendo a maioria com idade superior a 65 anos. Residentes ou não em casa de idosos, com ou sem fratura prévia não traumática. Utilizou-se doses de cálcio em sua maioria acima de 1,0g/dia e de vitamina D3 acima de 800UI/dia. As comparações foram sobretudo com o placebo. E os desfechos fraturas ósseas de baixo impacto. Todos os trabalhos demonstraram redução de fraturas com a suplementação, com ou sem significância estatística, variando essa redução de 0,1% a 7,1%.

TABELA 1

Referência	População (N)	Intervenção (N)	Comparação (N)	Outcomes	No fraturas/N (%) (CaD)	No fraturas/N (comparação)	Diferença de risco
Xue Y 2017	Mulheres com alto risco de osteoporose idades média 63 (312)	Cálcio 0.6g/DIA + VIT. D3 800 UI (139)	Placebo (173)	Fraturas ósseas	3/139 (2.1%)	2/173 (1.1%)	1.0% (ARA)
Salovaara K 2010	Mulheres com idade entre 65 e 71 (3.195)	Cálcio 1g/DIA + VIT. D3 800 UI (1.586)	Placebo(1.609)	Fraturas ósseas	78/1.586 (4.9%)	94/1.609 (5.8%)	0.9%
Jackson RD 2006	Mulheres com idade entre 50 e 70 (36.282)	Cálcio 1.0g + VIT. D3 400 UI / DIA (18.176)	Placebo (18.016)	Fraturas ósseas	2.102/18.176 (1.1%)	2.158/18.016 (1.2%)	0.1%
Grant AM 2005	Mulheres com idade ≥ 70 e fratura prévia (2.638)	Cálcio 1.0g + VIT. D3 800 UI / DIA (1.306)	Placebo (1.332)	Fraturas ósseas	184/1.306 (14%)	196/1.332 (14.7%)	0.7%
Porthouse J 2005	Mulheres com idade ≥ 70 e risco de fratura (3.454)	Cálcio 1g/DIA + VIT. D3 800 UI (1.321)	Nenhuma intervenção (1.993)	Fraturas ósseas	58/1.321 (4.3%)	91/1.993 (4.5%)	0.2%

Revisão SISTEMÁTICA

Referência	População (N)	Intervenção (N)	Comparação (N)	Outcomes	No fraturas/N (%) (CaD)	No fraturas/N (comparação)	Diferença de risco
Larsen E 2004	Homens e mulheres (idade ≥ 66) (7.073)	Cálcio 1.0g + VIT. D3 400 UI / DIA (4.957)	Nenhuma intervenção (2.116)	Fraturas de baixo impacto	318/4.947 (6.4)	167/2.116 (7.8)	1.4 %
Harwood RH 2004	Mulheres com idade média de 80 e fratura prévia (112)	Cálcio 1.0g + VIT. D3 800 UI / DIA (75)	Nenhuma intervenção (37)	Fraturas ósseas	6/75 (8%)	5/37 (13%)	5%
Avenell A 2004	Fratura osteoporótica nos últimos 10 anos (233)	Cálcio 1g/DIA + VIT. D3 800 UI/20µg (172)	Placebo (61)	Fraturas de baixo impacto	13/172 (7.6)	6/61 (9.8)	2.2%
Chapuy M 2002	Mulheres (idade 69 a 106) residentes em casa para idosos (583)	Cálcio 1.2g + VIT. D3 800 UI / DIA (393)	Placebo (190)	Fraturas de fêmur	27/393 (6.9)	21/190 (11.1)	4.2 %
Dawson-Hughes B 1997	Homens e mulheres (idade ≥ 65) (389)	Cálcio 1.2g + VIT. D3 700 UI / DIA (187)	Placebo (202)	Fraturas não vertebrais	11/187 (5.9)	26/202 (12.9)	7.0 %
Chapuy MC 1992	Mulheres (idade 69 a 106) residentes em casa para idosos (2.790)	Cálcio 1.2g + VIT. D3 800 UI / DIA (1.387)	Placebo (1.403)	Fraturas não vertebrais	160/1.387 (11.5)	215/1.403 (15.3)	3.8 %
Inkovaara J 1983	Homens e mulheres residentes em casa para idosos (88)	Cálcio 1.2g/DIA + VIT. D3 1000 UI (46)	Placebo (42)	Fraturas ósseas	0/46 (0%)	(03)/42 (7.1%)	7.1%

RESULTADO DA META-ANÁLISE

Há redução no risco de fraturas com a suplementação de vitamina D associada ao cálcio. Na população de idosos em “casas de repouso” a redução no risco é maior (4%, variando de 2% a 6%), sendo então necessário se tratar 25 idosos para evitar uma fratura (NNT: 25). Na população comunitária essa redução é de 1% variando de um pouco mais de 0% a 1%. Ambas as análises não têm vieses de inconsistência (heterogeneidade). O resultado global (com as duas populações acima consideradas) define uma redução no risco de fraturas de 1%, sendo necessário se tratar 100 pacientes idosos (idade ≥ 50) para se reduzir o risco de 1 fratura (Fig. 1).

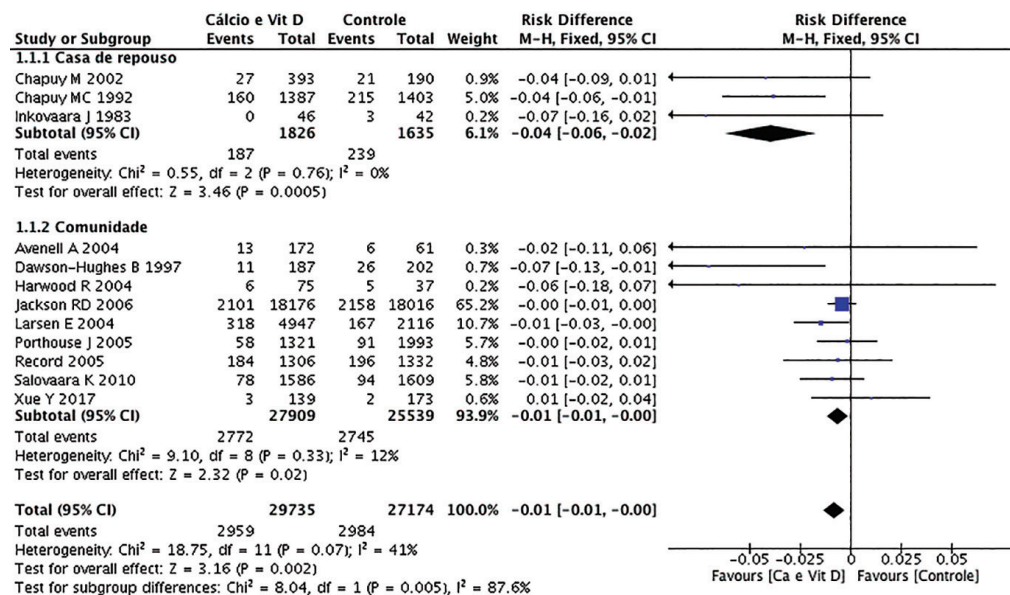


Figura 1 – forest plot expressando a análise do desfecho fratura óssea

REFERÊNCIAS

1. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;144 Pt A:138-45. PMID: 24239505;
2. Radominski SC, Bernardo W, Paula AP, Albergaria BH, Moreira C, Fernandes CE, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Rev Bras Reumatol* 2017; 57 Suppl 2: 452-66. PMID: 28838768.
3. Loures MAR, Zerbini CAF, Danowski JS, Pereira RMR, Moreira C, Paula AP, et al. Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of osteoporosis in men. *Rev Bras Reumatol* 2017; 57 Suppl 2:497-514. PMID: 28800970.
4. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007 25;370 :657-66.
5. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017 26;318 :2466-82
6. Xue Y, Hu Y, Wang O, Wang C, Han G, Shen Q, et al. Effects of Enhanced Exercise and Combined Vitamin D and Calcium Supplementation on Muscle Strength and Fracture Risk in Postmenopausal Chinese Women. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2017; 39: 345-351. PMID: 28695804.
7. Salovaara K, Tuppurainen M, Kärkkäinen M, Rikkinen T, Sandini L, Sirola J, et al. Effect of vitamin D(3) and calcium on fracture risk in 65- to 71-year-old women: a population-based 3-year randomized, controlled trial--the OSTPRE-FPS. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1487-95. PMID: 20200964.
8. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-83. PMID: 16481635.
9. Grant AM (RECORD), Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1621-8. PMID: 15885294.
10. Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005; 330: 1003. PMID: 15860827.
11. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 370-8. PMID: 15040824.
12. Harwood RH, Sahota O, Gaynor K, Masud T, Hosking DJ; Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. *Age Ageing* 2004; 33: 45-51. PMID: 14695863.

Revisão SISTEMÁTICA

REFERÊNCIAS

13. Avenell A, Grant AM, McGee M, McPherson G, Campbell MK, McGee MA; RECORD Trial Management Group. The effects of an open design on trial participant recruitment, compliance and retention--a randomized controlled trial comparison with a blinded, placebo-controlled design. *Clin Trials* 2004; 1: 490-8. PMID: 16279289.
14. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalyos II study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 257-64. PMID: 11991447.
15. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-6. PMID: 9278463.
16. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42. PMID: 1331788.
17. Inkovaara J, Gothoni G, Halttula R, Heikinheimo R, Tokola O. Calcium, vitamin D and anabolic steroid in treatment of aged bones: double-blind placebo-controlled long-term clinical trial. *Age Ageing* 1983; 12: 124-30. PMID: 6346829.