Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Efeito da suplementação de cálcio e vitamina D
no metabolismo mineral ósseo de mulheres na
pós-menopausa com osteoporose**

Giselle Adriana de Paiva Pereira

Dissertação apresentada ao programa
de Pós-graduação em Nutrição em
Saúde Pública para obtenção do título
de Mestre em Ciências Área Nutrição
em Saúde Pública.

Orientadora: Profa. Dra. Lígia A. Martini

São Paulo
2008

**Efeito da suplementação de cálcio e vitamina D no
metabolismo mineral ósseo de mulheres na pós-menopausa
com osteoporose**

Giselle Adriana de Paiva Pereira

Dissertação apresentada ao programa
de Pós-graduação em Nutrição em
Saúde Pública para obtenção do título
de Mestre em Ciências Área Nutrição
em Saúde Pública.

Orientadora: Profa. Dra. Lígia A. Martini

**São Paulo
2008**

É expressamente proibida a comercialização desse documento tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

ESTE TRABALHO É DEDICADO

Aos **meus pais, Nelson e Regina**, pelos exemplos de responsabilidade, dedicação e perseverança, e imenso apoio na vida acadêmica. Muito obrigada pelo amor e admiração durante todos esses anos;

Ao **meu irmão Gustavo**, pelos conselhos, experiências compartilhadas e pelo exemplo a ser seguido;

À **minha irmã Viviane**, por sempre me mostrar o lado mais belo da vida e a não levar a vida tão seriamente;

Aos **meus queridos Avós** que amo tanto e me apóiam em todos os momentos;

À **Tata**, pelo carinho, apoio e por sempre torcer por mim;

À fofíssima **Miucha**, pela alegria com que me recebe cada vez que chego em casa;

Ao **meu marido Alex**, por estar sempre ao meu lado nos momentos de sucessos e dificuldades, independentemente da distância. Eu dedico essa realização acadêmica ao nosso relacionamento e determinação em superar todos os obstáculos.

AGRADECIMENTOS

Esta dissertação de mestrado não teria sido possível sem a ajuda e apoio de algumas pessoas aos quais eu gostaria de registrar os meus sinceros agradecimentos...

Um agradecimento especial deve ser feito à minha orientadora **Profa. Dra. Lígia Araújo Martini**, que sempre demonstrou acreditar no meu potencial desde a época da iniciação científica, por toda a dedicação, compreensão e amizade, pelos desafios impostos e exigência crescente que possibilitou a conclusão deste trabalho;

À **Paty**, pela preciosa amizade, imensa ajuda na elaboração desta dissertação, apoio e conhecimento que foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho;

Às amigas **Bárbara, Jana, Luana, Karin, Nati e Vivian**, pelo companheirismo, momentos de descontração e apoio nos momentos difíceis;

À **Profa. Dra. Vera Lúcia Szejnfeld** por ter me acolhido de braços abertos na Disciplina de Reumatologia, pelo conhecimento compartilhado e pela alegre convivência;

Ao **Dr. Marcelo de Medeiro Pinheiro**, por suas valiosas contribuições durante todo o processo da minha dissertação;

Ao grupo do ambulatório de osteoporose **Charles, Cláudio, Elisangela, Henrique, Luciana, Marcus, Paulo, Roberto e Usmay**, pelo convívio e troca de experiência;

Às funcionárias da disciplina de Reumatologia **Luzia, Neusa e Tereza** que colaboraram diretamente com esse trabalho na coleta de dados;

Às **pacientes do Ambulatório de Osteoporose**, sem as quais seria impossível a realização dessa pesquisa;

Aos **funcionários do Departamento de Nutrição** da Faculdade de Saúde Pública – USP;

Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq**, pelo apoio financeiro.

"Umas das surpresas mais agradáveis que podemos encontrar ao nos comprometer totalmente com algum projeto específico é que surgem forças e oportunidades que não houvérámos imaginado até então"

Doménico Cieri

RESUMO

Pereira GAP. Efeito da suplementação de cálcio e vitamina D no metabolismo mineral ósseo de mulheres com osteoporose [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2008.

Introdução – Atualmente a osteoporose é a doença mais freqüente do metabolismo ósseo. Diversos nutrientes estão relacionados com a massa óssea, com destaque para o cálcio e a vitamina D. Apesar de 80 a 90% dos estoques de vitamina D serem provenientes da síntese cutânea, estudos mostram que mesmo em países ensolarados a deficiência de vitamina D é muito comum. Considerando que a dieta da população brasileira tem se mostrado muitas vezes inadequada com relação ao consumo do cálcio e vitamina D, a suplementação desses componentes pode ser necessária em indivíduos que apresentam alterações no metabolismo do cálcio e osso.

Objetivo – Avaliar o efeito da suplementação de cálcio e vitamina D em marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo de mulheres na pós-menopausa com osteoporose. **Métodos** – Esta dissertação é composta por 2 estudos: revisão sobre cálcio dietético e estudo de intervenção. Para revisão foram selecionados artigos publicados no Medline e Scielo nos últimos 10 anos, incluindo estudos realizados no Brasil. O estudo de intervenção foi do tipo ensaio clínico randomizado e controlado, pelo período de 90 dias. Foram avaliadas 64 mulheres com osteoporose na pós-menopausa randomizadas em dois grupos: Grupo 1 - Suplementação de cálcio (1200mg/dia) e vitamina D₃ (400UI ou 10µg/dia); Grupo 2 – Controle. No início do estudo foi realizada a densitometria óssea (DXA) para diagnóstico da osteoporose e avaliação da composição corporal. Dados coletados no início e final do estudo incluíram: registro alimentar de 3 dias para avaliação da ingestão alimentar e soro para realização de exames bioquímicos (cálcio, fósforo, magnésio, PTH, 25(OH)D e BAP). **Resultados** – O estudo de revisão descreveu fatores relacionados ao baixo consumo de cálcio como: hábito alimentar e alto custo dos alimentos. Como estratégias

para melhorar o consumo destacam-se: esclarecer a população sobre a importância do nutriente; aumentar a disponibilidade; e o uso de suplementos em situações específicas. No estudo intervenção observou-se reduzido consumo de cálcio e vitamina D em mais de 90% das participantes. Além disso, 91,4% das participantes apresentaram vitamina D sérica consideradas sub-ótimas para saúde óssea. As concentrações séricas da 25(OH)D aumentaram significativamente ($p=0,023$) após 3 meses de suplementação. Porém, a dose utilizada apresentou efeito limitado uma vez que 86,2% do grupo suplementação não atingiu concentrações ótimas da 25(OH)D.

Conclusão – Considerando ingestão insuficiente de cálcio, bem como sua importância para a saúde óssea, estratégias nutricionais devem ser implementadas. A suplementação de cálcio e vitamina D elevou os níveis séricos da 25(OH)D entretanto, a dose utilizada não foi suficiente para atingir as concentrações ótimas para manter a saúde óssea.

Descritores: Cálcio; Metabolismo ósseo; Osteoporose; Pós-menopausa, Suplemento alimentar; Vitamina D.

ABSTRACT

Pereira GAP. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone metabolism in postmenopausal women with osteoporosis [Master in Science]. São Paulo: Public Health School – University of São Paulo; 2008.

Background – Osteoporosis is the most frequent disease of bone metabolism. Several nutrients are related to bone mass; the micronutrients of greatest importance are calcium and vitamin D. Although sunlight exposure is responsible for 80-90% of vitamin D storages, numerous studies conducted in sunny countries have observed a high prevalence of vitamin D insufficiency. Considering that, there is a significant proportion of the Brazilian population failing to achieve the recommended dietary calcium and vitamin D intakes, supplementation can be necessary for individuals with alterations on bone metabolism. **Objective** – Evaluate the effect of calcium and vitamin D supplementation on bone metabolism in postmenopausal women with osteoporosis. **Methods** – The present dissertation is composed of 2 studies: a review focuses on the dietary calcium and a clinical trial. For the review, articles published in Medline and Scielo in the past ten years were selected, including Brazilian studies. For the intervention, a 3-month controlled clinical trial with 64 postmenopausal women with osteoporosis was done. They were randomly assigned to either the supplement group, who received 1200mg of calcium and 400IU (10µg) of vitamin D₃, or the control group. Dietary intake assessment was performed, bone mineral density and body composition were measured, and blood was analyzed. At baseline, bone mineral density and body composition were measured by DXA, dietary data were collected and blood was analyzed (calcium, phosphorus, magnesium, PTH, 25(OH)D and BAP). At the end of the study, another blood exam and dietary intake assessment was performed. **Results** – The review article aimed to described factors that can influence calcium absorption, the main methods used for evaluating calcium absorption and bioavailability, and

strategies to optimize calcium intake. In the clinical trial, considering all participants at baseline, more than 90% of the subjects presented low calcium and vitamin D intakes. Besides, 91.4% of the participants presented sub-optimal vitamin D status ($<75\text{nmol/l}$). The concentration of serum 25(OH)D increased significantly ($p=0.023$) after 3 months of supplementation. However, the dose given was limited in effect, and 86.2% of the supplement group did not reach optimal levels of 25(OH)D.

Conclusion – in view of the low calcium intake, and the importance of this nutrient to bone health, nutritional strategies must be implemented. Calcium and vitamin D supplementation increased serum 25(OH)D, however the dose given (400IU/d) was not enough to achieve 25(OH)D concentration consider optimal for bone health.

Keywords: Calcium; Bone metabolism; Osteoporosis; Post-menopause; Dietary supplement; Vitamin D.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 Epidemiologia da Osteoporose.....	12
1.2 Fisiologia Óssea - Remodelação.....	13
1.3 Mecanismo de Regulação: Cálcio, Vitamina D e PTH.....	14
1.4 Avaliação da Massa Óssea	14
1.5 Papel dos Nutrientes no Metabolismo Ósseo.....	15
1.5.1 Cálcio	15
1.5.2 Vitamina D	17
1.5.3 Suplementação de Cálcio e Vitamina D.....	19
2. JUSTIFICATIVA	22
3. OBJETIVOS	23
3.1 Objetivo geral	23
3.2 Objetivos específicos.....	23
4. METODOLOGIA	24
4.1 Estudo de Revisão	24
4.2 Estudo de Intervenção.....	24
4.2.1 Delineamento do Estudo	24
4.2.2 Local de Estudo	24
4.3 Casuística.....	24
4.4 Coleta de dados	26
4.4.1 Avaliação do Consumo Alimentar	26
4.4.2 Avaliação da Massa Óssea.....	28
4.4.3 Avaliação de Fraturas	29
4.4.4 Avaliação da composição corporal.....	29
4.4.5 Avaliação antropométrica.....	30
4.4.6 Avaliação da atividade física.....	30
4.4.7 Avaliação bioquímica do metabolismo mineral e ósseo.....	31
4.5 Análise estatística.....	31
4.6 Aspectos éticos	32
5. RESULTADOS.....	34

5.1 Capítulo 1 – “Cálcio Dietético – Estratégias para Otimizar o Consumo”	34
5.2 Capítulo 2 – “Does a Lower Dose of Vitamin D Supplementation Enough to Increase 25(OH)D Status in a Sunny Country”	55
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	73
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

ANEXOS

Anexo 1 – Orientação Nutricional

Anexo 2 – Diário alimentar

Anexo 3 – Questionário de atividade física habitual

Anexo 4 – Carta comitê de ética em pesquisa

Anexo 5 – Aspectos éticos

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros bioquímicos avaliados	31
Tabela 2. Variáveis do estudo	33

Capítulo 1

Tabela 1. Recomendação para o cálcio de acordo com o estágio de vida segundo as DRI's - AI (<i>Adequate Intake</i>)	35
Tabela 2. Quantidade de cálcio em alguns alimentos – quantidade por porção normalmente consumida	44
Tabela 3. Porcentagem de cálcio presente em diferentes sais.....	47

Capítulo 2

Table 1. Baseline characteristics of the study subjects according to treatment group	61
Table 2. Nutrient intake according to treatment group at baseline and after 3 months	62
Table 3. Biochemical parameters according to treatment group at baseline and after 3 months	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama ilustrativo das etapas do estudo	27
--	----

Capítulo 2

Figure 1. Mean percentage change from baseline for biochemical parameters, according to control and supplement groups	64
--	----

APRESENTAÇÃO

Essa dissertação compõe-se de uma introdução, seguida de uma seção de objetivos, a justificativa e a metodologia do estudo. A seguir, encontra-se a seção dos resultados, apresentados na forma de capítulos. Depois dos resultados, encontram-se considerações finais sobre o estudo. A bibliografia referente aos artigos citados na introdução e metodologia encontra-se no final deste volume, seguida dos anexos.

1. INTRODUÇÃO

As mudanças demográficas decorrentes do envelhecimento populacional contribuíram para o aumento da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis relacionadas à idade (FERRARI, 2005). A doença ósteo-metabólica mais prevalente na população idosa é a osteoporose, definida como uma desordem esquelética caracterizada pelo comprometimento da resistência óssea e da qualidade mineral óssea predispondo o indivíduo a aumento no risco de fraturas (CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE, 2001). As fraturas por osteoporose e as suas complicações são a principal causa de morbidade e mortalidade entre os idosos (CUMMINGS e MELTON, 2002; JOHNELL e KANIS, 2005).

1.1 Epidemiologia da Osteoporose

Estima-se que a osteoporose afete cerca de 75 milhões de indivíduos na Europa, Estados Unidos e Japão, incluindo uma em cada três mulheres na pós-menopausa (CONSENSUS DEVELOPMENT STATEMENT, 1997).

Nos Estados Unidos cerca de 13% dos homens e 40% das mulheres brancas com idade de 50 anos irão sofrer uma fratura em suas vidas. As mulheres têm 17% de chance de sofrer uma fratura de quadril e 16% de chance de sofrer uma fratura vertebral (CUMMINGS e MELTON, 2002). Estima-se que nos Estados Unidos o custo do tratamento de um paciente com osteoporose sem fraturas seja de US\$ 446,00 anuais, entretanto para aqueles com fraturas o custo aumenta para US\$ 4.000,00 por ano. Os gastos com o tratamento destes indivíduos podem alcançar US\$ 6 bilhões por ano (ORSINI et al, 2000). Além dos gastos elevados com o tratamento dessa, a osteoporose contribui significativamente para o aumento da taxa de morbidade e mortalidade (KRALL e DAWSON-HUGHES, 1999).

De acordo com a pesquisa BRAZOS (Brazilian Osteoporosis Study) realizada no Brasil no ano de 2007, cerca de 6% dos entrevistados referiram ter osteoporose. A prevalência de fratura por baixo impacto foi de 15,1%

entre as mulheres e 12,8% entre os homens. A região sudeste apresentou maior prevalência de osteoporose, já a prevalência de fraturas foi semelhante em todas as regiões (PINHEIRO et al., 2008).

Segundo a Sociedade Brasileira de Osteoporose (2004) há atualmente no Brasil, cerca de 10 milhões de pessoas com osteoporose, dos quais, apenas 20% recebem alguma forma de tratamento. Cerca de 2,4 milhões de indivíduos apresentam algum tipo de fratura anualmente, desses 200.000 morrerão por fatores que são resultados direto de fraturas. Do total de fraturas quase 100.000 são de fêmur e a mortalidade após um ano do ocorrido, está em torno de 20 a 24%. Estima-se que nos próximos 50 anos, o número de fraturas de fêmur, para ambos os sexos, dobrará e uma em cada quatro no mundo, ocorrerá na América Latina. Estimativa realizada por Kowalski et al. (2004), revelou que o custo do tratamento de indivíduos com osteoporose no Brasil é de R\$ 775,00 por paciente. O custo médico total da hospitalização destes indivíduos para as companhias privadas de seguro saúde foi de R\$ 24.000,00 no ano de 1998. O impacto econômico dessas fraturas para as companhias de seguro foi estimado em R\$ 12 milhões no período de 12 meses (ARAÚJO et al., 2005).

1.2 Fisiologia Óssea - Remodelação

O osso é um tecido conectivo dinâmico, que contém células especializadas, necessárias para a manutenção das funções de suporte, biomecânica e bioquímica do tecido ósseo. O tecido ósseo constantemente passa por um processo de remodelação, envolvendo reabsorção, realizada pelos osteoclastos, e formação de osso novo, pelos osteoblastos (LIAN e STEIN, 1999).

A remodelação óssea é um processo normal que mantém a estrutura do esqueleto, sendo essencial para a homeostase do cálcio e fósforo, permitindo a remoção do osso velho e troca por osso novo (SZEJNFELD, 2000). O processo de remodelação ocorre em unidades de remodelação óssea, caracterizando-se pelo acoplamento das funções dos osteoblastos e osteoclastos. A seqüência de eventos dentro da unidade de remodelação

ocorre basicamente em 3 eventos clássicos: ativação, reabsorção e formação. Durante a fase de ativação, células precursoras dos osteoclastos concentram-se sobre determinada região da superfície óssea que será reabsorvida, e por meio de sinais físicos e hormonais, transformam-se em osteoclastos multinucleados. Estes osteoclastos ativados dão início ao processo de reabsorção, formando uma lacuna. Terminada esta fase, os pré-osteoblastos migram para a cavidade, diferenciam-se em osteoblastos e iniciam a formação da matriz óssea (CARVALHO et al., 2000; SZEJNFELD, 2000). Muitos são os fatores que atuam sobre a reabsorção e formação óssea, incluindo genética, nutrição, hormônios (paratormônio, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), citocinas, prostaglandinas, entre outros. Qualquer alteração na produção e na função desses irá interferir na massa óssea.

1.3 Mecanismo de Regulação: Cálcio, Vitamina D e PTH

A biodisponibilidade de cálcio dietético é um determinante crítico da sua homeostase, que é mantida pela integridade entre o aparelho digestório e renal, e tecido ósseo (BROADUS, 1999).

Três hormônios são predominantemente responsáveis pela homeostase do cálcio: o paratormônio (PTH), e a forma ativa da vitamina D [$1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$] também denominada calcitriol. A diminuição do cálcio plasmático resulta na secreção do PTH (BROADUS, 1999). Esse, por sua vez, estimula a reabsorção óssea, liberando íons cálcio para a circulação, e elevando a reabsorção tubular desse íon nos rins. Adicionalmente, o PTH estimula a síntese da $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ renal. O calcitriol estimula o transporte transepitelial de cálcio no intestino, mobiliza cálcio do osso para a circulação e regula a síntese e secreção do PTH. (LIAN e STEIN, 1999; SAHOTA, 2000).

1.4 Avaliação da Massa Óssea

O método mais comumente utilizado para a avaliação da massa óssea é a densitometria óssea, por meio da absorciometria por dupla emissão de raios-X (DXA). Esse método possibilita em alguns minutos a

quantificação da densidade mineral óssea, com menor erro de precisão, menor dose de radiação para o paciente e melhor resolução das imagens (MAZESS et al., 1989).

O princípio de funcionamento da dupla emissão baseia-se no fato de que as características de atenuação diferem no osso e nos tecidos moles em função da energia do feixe de raios-X. A diferença da atenuação entre o osso e o tecido mole é maior no feixe de baixa energia (70 keV) do que no de alta energia (140 keV). Um contorno de atenuação é então formado, permitindo a quantificação do mineral e da massa de tecidos moles. O sistema é calibrado para expressar os resultados em gramas por centímetros quadrados (g/cm^2 ; gramas de mineral ósseo/ cm^2 de área analisada - BMD) (ANIJAR, 2000).

1.5 Papel dos Nutrientes no Metabolismo Ósseo

Muita atenção tem sido dada à importância da alimentação adequada na prevenção e tratamento da osteoporose. Vários nutrientes como a proteína, o fósforo, e as vitaminas K e A estão relacionados com a massa óssea, e dentre os mais pesquisados destacam-se o cálcio e a vitamina D (REID e NEW, 1997; HEANEY, 2000; MICHAELSSON et al., 2003; NIEVES, 2005).

1.5.1 Cálcio

Desde 1885, o efeito do cálcio dietético sobre a massa óssea vem sendo estudado. A necessidade e a adequação da ingestão deste nutriente atraem atenção de inúmeras pesquisas, tornando-o um dos nutrientes mais discutidos na atualidade (NORDIN, 2000). Há diversos estudos clínicos indicando que o aumento da ingestão de cálcio reduz a perda óssea e o risco de fraturas em mulheres na pós-menopausa (DAWSON-HUGHES, 1991; REID et al., 1995; DEVINE et al., 1996; DAWSON-HUGHES, 1998).

Aproximadamente 99% do cálcio corporal encontra-se no esqueleto e o restante encontra-se distribuído nos dentes, tecidos moles, plasma e fluído extracelular (NORDIN, 1997).

O cálcio é absorvido no trato gastrointestinal por uma combinação de transporte ativo e difusão passiva. O componente ativo é saturável, estimulado pela $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$, e ocorre predominantemente no duodeno e jejuno proximal. O processo passivo é mais importante no jejuno distal e no íleo onde o tempo de trânsito é maior, e pode se tornar o mecanismo predominante de absorção de grandes doses de cálcio, uma vez que o transporte ativo já está saturado (GUÉGUEN e POINTILLART, 2000; HANZLIK et al., 2005).

Uma ingestão ótima de cálcio se refere ao nível individual capaz de maximizar o pico de massa óssea, manter a massa óssea na idade adulta e minimizar a perda decorrente da idade (MATKOVIC et al., 1994). Assim, a necessidade de cálcio varia conforme a faixa etária, sendo maior em períodos de rápido crescimento como a infância e adolescência (1300mg/dia) (IOM, 1997). Nesses períodos, ocorre crescimento ósseo e aumento no depósito mineral, até que o pico de massa óssea seja alcançado por volta da terceira década de vida. Na idade adulta a necessidade diária de cálcio é de 1000mg (IOM, 1997). Períodos em que a absorção intestinal de nutriente encontra-se diminuída e a taxa de reabsorção óssea aumentada como na pós-menopausa, a necessidade de cálcio novamente se eleva (1200mg/dia).

Muitos estudos têm demonstrado a associação entre o consumo de cálcio e osteoporose, hipertensão arterial e câncer de cólon (BARON et al., 1999; LARSSON et al., 2006; WANG et al., 2008). Essas doenças apresentam causas multifatoriais, mas a comunidade científica já reconhece que a ingestão de cálcio adequada ajuda na sua prevenção (GUÉGUEN e POINTILLART, 2000).

1.5.2 Vitamina D

A importância da vitamina D para a saúde óssea e para as funções musculares são reconhecidas, e evidências sugerem que a sua adequação pode contribuir para a prevenção de doenças auto-imunes, hipertensão e vários tipos de câncer (HOLICK, 2006). Trata-se de um nutriente que funciona como pró-hormônio, apresentando a mesma estrutura molecular que os hormônios esteróides e interagindo com seu cognato receptor da vitamina D (VDR) (NORMAN, 2008). Seus amplos efeitos benéficos são justificados pela presença do VDR em diversos tipos de células e tecidos (HOLICK, 2004; HYPPONEN e POWER, 2007).

A vitamina D₃ (colecalfiferol), produzida pela síntese cutânea ou através da ingestão de alimentos que contenham este nutriente, precisa passar por duas hidroxilações para tornar-se funcional com seu papel biológico primário na homeostase do cálcio e fósforo. A primeira hidroxilação ocorre no fígado onde é metabolizada para 25(OH)D₃, que pode ser estocada ou liberada para a circulação. Quando a demanda fisiológica de cálcio e fósforo aumenta, a 25(OH)D₃ circulante é hidroxilada nos túbulos renais para sua forma ativa a 1,25(OH)₂D₃ (DELUCA, 2004; CALVO et al., 2005). Apesar dos rins serem o principal local de produção da 1,25(OH)₂D₃ a hidroxilação da 25(OH)D₃ também ocorre em tecidos e células extrarenais, como o intestino, estômago, retina, próstata, ovário, pulmão, músculo cardíaco, entre outros (NORMAN, 2008). Entretanto, em geral, a hidroxilação extrarenal não responde à regulação envolvida na homeostase do cálcio (HENRY, 2005).

A ingestão de vitamina D ou a exposição solar adequada são importantes para a manutenção da 25(OH)D₃, precursora da 1,25 (OH)₂D₃. A exposição ao sol é responsável por 80 a 90% dos estoques de vitamina D. Porém somente os raios ultravioleta B (UVB) com energia entre 290 e 315 nm, são capazes de penetrar na pele, atingindo os precursores da vitamina D (HOLICK, 1999). Com a idade, o estado da vitamina D pode ser comprometido em virtude da redução da capacidade da pele em sintetizar colecalfiferol e redução da habilidade do fígado e rim hidroxilarem a vitamina

D em sua forma ativa, além do menor consumo de leite e derivados ou redução da absorção intestinal da vitamina D (FESKANICH et al., 2003).

O *Institute of Medicine* (1997), determina a ingestão de vitamina D de 10 µg/dia (400 IU/d) para adultos acima de 51 anos e 15 µg/dia (600 IU/d) para idosos acima de 71 anos. Entretanto, diversos estudos enfatizam que as atuais recomendações estão aquém da real necessidade dietética de vitamina D (CALVO et al., 2005; DAWSON-HUGHES et al., 2005; VIETH et al., 2007). Segundo Nieves (2005) doses maiores de vitamina D (800-1000 IU/d) em idosos (≥ 65 anos) podem ser necessárias para maximizar saúde óssea, tendo em vista a relação dessas doses com a redução do risco de fraturas nesta população (NIEVES, 2005).

A concentração sérica da 25(OH)D é indicador mais confiável da adequação da vitamina D, pois como sua meia vida é de aproximadamente 3 semanas, reflete os estoques obtidos pela absorção da dieta e síntese cutânea (MCKENNA e FREANEY, 1998; WEAVER e FLEET, 2004; CALVO et al., 2005; ZERWEKH, 2008). Adicionalmente, a 25(OH)D serve de substrato não somente nos rins como em outros tecidos que apresentam a 1- α -hidroxilase [enzima conversora da 25(OH)D a 1,25 (OH)₂D₃], promovendo funções adicionais da vitamina D, além daquelas relacionadas à homeostase do cálcio (JONES et al., 2007). A definição para a concentração ótima da 25(OH)D tem sido a supressão máxima do PTH sérico (BISCHOFF-FERRARI et al., 2006).

Até o momento, não há um consenso internacional sobre os valores dos pontos de corte para definir o estado da vitamina D. Entretanto, há um consenso emergente que concentrações séricas da 25(OH)D ≥ 75 nmol/l (30 ng/mL) são consideradas suficientes. Esse ponto de corte é fundamentado no limiar necessário para a supressão máxima do PTH, melhor absorção de cálcio, maior densidade mineral óssea e prevenção de fraturas (DAWSON-HUGHES et al., 2005).

Quando há deficiência de vitamina D ou alteração no seu metabolismo, ocorre deficiência da absorção de cálcio, elevação da

produção de PTH, e aumento na reabsorção óssea (HOLICK 1999; FESKANICH et al., 2003). Entre os idosos, a deficiência de vitamina D pode causar hiperparatireoidismo secundário, osteomalácia e exacerbar a osteoporose, resultando em aumento do risco de fraturas (SAHOTA, 2000; WEAVER e FLEET, 2004).

Entretanto para que a suplementação de vitamina D seja utilizada, devemos considerar a importância da exposição solar sobre a disponibilidade deste nutriente. Sabe-se que o organismo apresenta proteção à toxicidade da vitamina D, através da diminuição da expressão da 1- α -hidroxilase (MCKENNA e FREANEY, 1998). Porém, a resposta benéfica observada em estudos realizados em diferentes latitudes, pode ser diferenciada na nossa população.

1.5.3 Suplementação de Cálcio e Vitamina D

O consumo alimentar de 4998 indivíduos residentes em diferentes regiões do estado de São Paulo foi avaliado por Fisberg (2005). Em média a ingestão de cálcio dos homens acima de 51 anos foi de 431mg/dia e das mulheres 448mg/dia. A ingestão de vitamina D na mesma faixa etária foi 3,25 μ g/dia entre os homens e 3,21 μ g/dia entre as mulheres.

Considerando que a dieta da população brasileira tem se mostrado muitas vezes inadequada com relação ao consumo do cálcio e vitamina D, a suplementação desses componentes em uma forma biodisponível pode ser necessária em indivíduos que não conseguem atingir os níveis de ingestão recomendados através da dieta. Diversos estudos de prevenção ou tratamento de doenças ósseas com o uso de suplementos de cálcio e vitamina D têm demonstrado redução da perda óssea e no risco de fraturas em mulheres na perimenopausa e, principalmente, na pós-menopausa (DAWSON-HUGHES, 1991; REID et al., 1995; DAWSON-HUGHES et al., 1997; CHAPUY et al., 2002; BISCHOFF-FERRARI, 2005).

Dawson-Hughes et al. (1997) realizaram um ensaio clínico controlado por placebo com 176 homens e 213 mulheres, com a suplementação de

500mg de cálcio e 700UI de vitamina D₃ por um período de 3 anos. Foi verificado aumento significativo na densidade mineral óssea total de $0,50 \pm 4,80\%$ enquanto o grupo controle apresentou uma redução de $0,70 \pm 5,03\%$ ($p < 0,001$).

Além disso, em outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, Chapuy et al. (2002) mostraram que a suplementação diária de 1200mg de cálcio e 800UI de vitamina D por 2 anos resultou na reversão do hiperparatireoidismo secundário, com aumento das concentrações séricas da 25(OH)D e redução dos níveis do PTH. Os efeitos bioquímicos foram associados a redução da perda óssea no fêmur. O risco relativo de fratura de quadril no grupo placebo foi de 1,69 (0,96–3,0) comparado com o grupo que recebeu cálcio e vitamina D.

Adicionalmente, uma metanálise realizada em 2005 incluindo apenas ensaios clínicos randomizados, avaliou a eficácia de suplementação oral de colecalciferol, com e sem cálcio concomitante, na redução de fraturas em pessoas com mais de 60 anos. Os ensaios que suplementaram o grupo tratamento com 700 a 800UI/dia (com ou sem cálcio concomitante), apresentaram redução em 26% (0,61–0,88) do risco de fraturas no quadril e 23% (0,68–0,87) nas fraturas não vertebrais. Entretanto, os estudos que suplementaram o grupo tratamento com 400UI/dia não apresentaram efeito na redução no risco de fraturas (BISCHOFF-FERRARI, 2005).

É importante salientar que a atribuição dos efeitos benéficos ao cálcio ou vitamina D *per se* requer algumas considerações, devido ao tratamento concomitante (cálcio + vitamina D), adequação de outras variáveis da dieta e estilo de vida (FESKANICH et al., 2003).

Na revisão de literatura sobre suplementação de cálcio e vitamina D, realizada nas bases de dados da pubmed, scielo e bibcir não foram encontrados no Brasil estudos randomizados e controlados que tenham avaliado esse tema. Por algum tempo, acreditava-se que não existia deficiência de vitamina D no Brasil, devido ao fato de ser um país subtropical com considerável incidência solar. Entretanto, estudos recentes contradizem

esse fato. Saraiva et al. (2007) avaliaram 177 pacientes institucionalizados e 243 idosos ambulatoriais de ambos os sexos e encontraram uma prevalência de 71,2% no grupo institucionalizado e 43,8% no ambulatorial com valores de 25(OH)D menores do que o mínimo recomendado (50 nmol/l). Em outro estudo conduzido em São Paulo por Genaro et al. (2007), foram avaliadas 45 mulheres na pós-menopausa com osteoporose e foi observada insuficiência de vitamina D (<50nmol/l) em 24,4% das pacientes. Constatada a alta prevalência de insuficiência de vitamina D entre os idosos, e somando-se ao fato da população brasileira apresentar uma baixa ingestão desse nutriente, a suplementação pode ser necessária.

2. JUSTIFICATIVA

Conhecendo a importante participação do cálcio e da vitamina D na saúde óssea, bem como a ingestão insuficiente destes nutrientes em parcela significativa da população brasileira, é importante avaliar o efeito da suplementação destes nos marcadores bioquímicos do metabolismo mineral ósseo (cálcio, vitamina D e PTH).

Considerando que diversos estudos mostram que o desequilíbrio do metabolismo do cálcio e paratormônio, assim como, a deficiência de vitamina D aumentam o risco de fraturas em pacientes com osteoporose, com o presente estudo será possível analisar se a suplementação de cálcio e vitamina D poderá contribuir para a melhora do metabolismo mineral ósseo.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito da suplementação de cálcio e vitamina D em mulheres na pós-menopausa com osteoporose.

3.2 Objetivos específicos

- ✓ Realizar revisão sobre o cálcio dietético, bem como as estratégias para otimizar o seu consumo (capítulo 1);
- ✓ Avaliar o efeito da suplementação de cálcio e vitamina D nos níveis séricos da 25(OH)D e nos marcadores do metabolismo ósseo em mulheres na pós-menopausa com osteoporose (capítulo 2).

4. METODOLOGIA

4.1 Estudo de Revisão

Foi realizada uma revisão da literatura sobre cálcio dietético, a partir de buscas bibliográficas em artigos científicos e livros (nacionais e internacionais). Os dados foram obtidos a partir de buscas nas bases de dados do Medline e Scielo nos últimos 10 anos. Os termos utilizados para a busca foram: calcium, absorption, bioavailability, dietetic calcium, calcium supplement, calcium salts, calcium intake e suas respectivas traduções.

4.2 Estudo de Intervenção

4.2.1 Delineamento do Estudo

Foi realizado um estudo de intervenção, do tipo ensaio clínico randomizado e controlado.

4.2.2 Local de Estudo

O estudo foi realizado no Ambulatório de Osteoporose da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). O ambulatório tem como objetivo oferecer assistência aos pacientes, além de desenvolver atividades de pesquisa e ensino.

4.3 Casuística

Foram adotados os seguintes critérios de elegibilidade:

Critérios de inclusão: mulheres na pós-menopausa com diagnóstico recente de osteoporose, com ou sem fratura por fragilidade esquelética.

Critérios de exclusão: mulheres com relato de condições ou doenças associadas à alteração da massa óssea:

- história de doença renal (litíase, insuficiência renal crônica);
- antecedentes de doença gastrointestinal (doença celíaca, hepatopatia crônica, síndromes de má absorção, gastrectomia ou colectomia);

- mulheres com prótese bilateral de quadril;
- história de doença endócrina (hiperparatireoidismo, hiper ou hipotireoidismo);
- doenças reumáticas auto-imunes;
- história de doença pulmonar (asma, doença pulmonar obstrutiva crônica);
- anorexia nervosa;
- neoplasia maligna de qualquer órgão;
- imobilização prolongada (tempo superior a 2 meses);
- fratura de calcâneo, trauma de pé ou tornozelo nos últimos 6 meses;
- presença de varicosidades e/ou edema em membros inferiores;
- uso de drogas que possam interferir com o metabolismo mineral ósseo: bisfosfonatos, anabolizantes, calcitonina, flúor, terapia de reposição hormonal, androgênios, tibolona, moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs); cálcio; vitamina D (calciferol ou calcitriol); diuréticos tiazídicos e estatinas;
- déficit cognitivo que os impossibilitassem de fornecer respostas, tais como seqüelas neurológicas, demências senis;

Participaram do estudo 64 mulheres randomizadas em 2 grupos: Grupo 1 - suplementação de cálcio e vitamina D e Grupo 2 – grupo controle (sem tratamento). A amostra foi selecionada de acordo com o número de atendimentos mensais e de casos novos encontrados no Ambulatório de Osteoporose da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP-EPM.

Durante o estudo, ocorreram 6 desistências. Dessas, três indivíduos não completaram o estudo por motivos de doença, um por mudança de domicílio e dois por motivos pessoais. Portanto, foram analisados os resultados dos 58 participantes que apresentaram todos os dados.

A **figura 1** apresenta esquema ilustrativo das etapas do estudo. As pacientes foram acompanhadas por um período de 90 dias. No primeiro dia foram coletados de todas as participantes: o registro alimentar de 3 dias para avaliação da ingestão alimentar; densitometria óssea e de corpo total para avaliação da massa óssea e da composição corporal; raio-X da coluna para

avaliação de fraturas; avaliação antropométrica; e amostra de soro para realização dos exames bioquímicos.

As pacientes do grupo suplementação receberam no primeiro dia uma caixa de suplemento de cálcio e vitamina D contendo 60 tabletes e foram instruídas a tomar 2 tabletes por dia com refeições leves (café da manhã e ceia), porém longe das refeições principais (almoço e jantar). Cada tablete era composto por 600mg de carbonato de cálcio e 5µg (200 UI) de colecalciferol. Nos 30º e 60º dias, foram entregues os suplementos e verificada a adesão ao tratamento.

As pacientes do grupo controle foram acompanhadas nos 30º e 60º dias para verificar a presença de ocorrências médicas e do hábito alimentar.

No final do estudo (90º dia) foram coletados de ambos os grupos: registro alimentar de 3 dias; questionário sobre atividades físicas ocupacionais; e amostra de soro para as análises bioquímicas. No último dia de intervenção também foi realizada uma orientação nutricional para todos os participantes da pesquisa (anexo 1).

4.4 Coleta de dados

4.4.1 Avaliação do Consumo Alimentar

Para conhecer a ingestão atual de nutrientes das pacientes foi solicitado um registro alimentar de 3 dias (anexo 2), incluindo 1 dia do final de semana. Nesse registro, as participantes foram instruídas a anotar todos os alimentos e bebidas consumidas ao longo do dia, em medidas caseiras. A principal vantagem do método é que não depende da memória, uma vez que o registro deve ser realizado logo após a ingestão dos alimentos e bebidas (FISBERG et al., 2005).

Os dados foram transformados em energia e nutrientes (cálcio, vitamina D, fósforo e magnésio) pelo programa NDSR – *Nutrition Data System for Research* (Universidade de Minnesota, 2007). Para a avaliação

Figura 1. Diagrama ilustrativo das etapas do estudo

da adequação da dieta, foram utilizados os valores propostos pelo IOM – DRI 1997-2003, que estabelece as necessidades de acordo com sexo e estágio de vida.

4.4.2 Avaliação da Massa Óssea

O estudo da densidade mineral óssea foi realizado na coluna lombar (vértebras L1-L4), fêmur (colo, trocânter e fêmur total) e corpo total (composição corporal - massa muscular e massa gorda), utilizando-se o densitômetro de dupla emissão com fonte de raios-X (Lunar Radiation Corporation, modelo DPX, Madison, WI, USA).

O procedimento técnico padrão foi adotado para o posicionamento dos pacientes para a realização do exame com controle de qualidade diário. Utilizaremos os dados de referência do fabricante, que são semelhantes à curva normal brasileira (SZEJNFELD et al., 1995). Foi utilizado o modo médio (*medium scan mode*) e a análise foi feita com o programa Lunar versão 3,6 z. A aquisição da imagem foi realizada por um profissional treinado e um único examinador analisou todos os exames de densidade mineral óssea.

A avaliação da densidade do fêmur foi realizada através do método manual, com rotação interna do quadril utilizando um posicionador desenvolvido pelo serviço. O fêmur direito foi estudado em todas as mulheres.

O coeficiente de variação do método adotado pelo serviço é de 3,5% para o fêmur e de 2,0% para a coluna (SZEJNFELD et al., 1995). Controle de qualidade do aparelho foi realizado diariamente, conforme instruções do fabricante.

O critério diagnóstico de osteoporose utilizado foi proposto pela OMS (Organização Mundial de Saúde) em 1994, sendo:

- Normal: acima de 1 desvios-padrão do valor esperado para adultos jovens saudáveis;

- Osteopenia: entre 1 e 2,5 desvios-padrão abaixo do valor esperado para adultos jovens saudáveis;
- Osteoporose: abaixo de 2,5 desvios-padrão do valor esperado para adultos jovens saudáveis;
- Osteoporose estabelecida: abaixo de 2,5 desvios-padrão do valor esperado para adultos jovens saudáveis e com fraturas devido à fragilidade óssea.

4.4.3 Avaliação de Fraturas

A avaliação radiológica das vértebras foi realizada por meio do estudo das colunas dorsal e lombar (T4 a L4) na posição em perfil de todas as pacientes. Para o protocolo de aquisição da imagem pela radiologia convencional da coluna vertebral, os seguintes critérios foram utilizados: distância do tubo-filme de 120 cm, com feixe de raios X torácico centrado em T8 e filme lombar centrado em L3. Os critérios propostos por Genant et al. (1993) foram utilizados para classificar o tipo e a gravidade da deformidade vertebral.

A taxa de radiação e exposição para o paciente ao ser submetido à radiografia da coluna dorsal e lombar, em perfil, é de 0,26 microSv, não sendo, portanto, responsável por ocasionar dano relevante ao paciente.

4.4.4 Avaliação da composição corporal

A avaliação da composição corporal foi realizada pela densitometria óssea do corpo total, sendo avaliada massa magra (músculos, vísceras e água corporal) e gordura corporal total.

A obtenção da composição corporal neste método é feita pela medida de atenuação dos picos fotoelétricos no corpo. A estimativa do conteúdo de gordura e massa magra sem tecido ósseo é derivada a partir de uma constante de atenuação de gordura pura e de massa magra sem osso. Ao final do exame é possível quantificar a massa magra sem tecido ósseo, massa gorda, partes moles e partes moles sem gordura (COSTA, 2001)

As pacientes foram classificadas segundo os parâmetros preconizados por Lohman (1992), que define como indivíduo saudável aquele que apresenta gordura corporal abaixo de 32%, e obeso com gordura corporal igual ou acima de 32%.

4.4.5 Avaliação antropométrica

A avaliação antropométrica constou da aferição do peso e estatura, realizados por um profissional da saúde treinado.

Para mensuração do peso foi utilizada balança mecânica, tipo plataforma, marca Welmy com capacidade para 150 kg e sensibilidade de 100g. A paciente foi pesada descalça e com o mínimo de roupa possível.

Para a medida da estatura a paciente foi orientada a tirar os sapatos e permanecer de costas para o estadiômetro da própria balança, em posição ereta, com os braços ao longo do corpo, pés unidos e com a cabeça orientada no plano horizontal de Frankfurt. A leitura da estatura foi realizada no centímetro mais próximo com variação de 0,5cm, quando a haste do estadiômetro encostava-se à cabeça.

Com os dados de peso e estatura calculou-se o Índice de Massa Corporal (IMC):

$$\text{IMC} = \text{Peso (kg)} / \text{Altura (m}^2\text{)}$$

4.4.6 Avaliação da atividade física

Para avaliação da atividade física foi aplicado um questionário proposto por Baecke et al. (1982) (anexo 3).

Esse tem como objetivo avaliar as atividades físicas habituais com a soma de 3 valores: atividade física ocupacional (AFO), exercício físico no lazer (EFL) e atividade física de lazer e locomoção (ALL). Para classificação da atividade física habitual, utilizou-se a fórmula proposta por Baecke et al. 1982, resultando em 9 escores finais.

4.4.7 Avaliação bioquímica do metabolismo mineral e ósseo

Foram coletados 20 ml de sangue, no início e ao final do estudo, nas dependências da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP-EPM. Este procedimento foi realizado por um profissional de enfermagem qualificado, adotando-se as técnicas preconizadas na literatura. As amostras de sangue, para realização dos exames bioquímicos, foram centrifugadas e os soros foram armazenados em freezer - 70 °C até o momento das dosagens que foram realizadas em laboratório particular. Os exames analisados e seus respectivos métodos e valores de referência estão descritos na **tabela 1**.

Devido ao fato de não existir um consenso internacional sobre os valores dos pontos de corte para definir o estado da vitamina D, no presente estudo foi adotado o valor sugerido por Dawson-Hughes et al. (2005), que consideram concentrações $\geq 75\text{nmol/l}$ (30ng/mL) ótimas para a saúde óssea. Esse limiar é fundamentado na concentração necessária para supressão máxima do PTH, otimização da absorção de cálcio, maior densidade mineral óssea e prevenção de fraturas.

Tabela 1. Parâmetros bioquímicos avaliados

Parâmetro Bioquímico	Método	Valores Normais
Cálcio: (soro e jejum de 6hs)	colorimétrico e química seca	8,4 - 10,2 mg/ dL
Fósforo: (soro e jejum de 6hs)	colorimétrico e química seca	2,4 - 4,6 mg/ dL
Magnésio: (soro e jejum de 6hs)	colorimétrico e química seca	1,5 - 2,5 mg/dL
Fosfatase alcalina: (soro e jejum de 6hs)	método cinético, química seca	50 - 250 U/L
PTH: (soro e jejum de 6hs)	eletroquimioluminescência	13 - 54 pg/mL
25(OH)D: (soro e jejum de 6hs)	método quimioluminescência	$\geq 75\text{nmol/L}$

PTH: paratormônio

4.5 Análise estatística

Inicialmente foi realizado o teste Kolmogorov-Smirnov para verificar se as variáveis apresentavam uma distribuição normal.

A seguir foi realizada análise descritiva das variáveis, que foram apresentadas na forma de média (desvio-padrão).

Para verificar diferenças iniciais entre os grupos com relação às características gerais e ingestão alimentar foi utilizado o teste T Student. Para avaliar o efeito da intervenção foi realizado teste T pareado.

Para comparar os parâmetros bioquímicos entre os 2 grupos e entre as 2 avaliações foi utilizada a análise de covariância para medidas repetidas (*Repeated Measures ANCOVA*). A seguir, realizou-se o teste de comparação múltipla de Tukey-Kramer a fim de comparar os grupos em cada momento, e do teste de perfil por contrastes para analisar os parâmetros entre as 2 avaliações, em cada grupo, ajustando para: estação do ano, idade e gordura corporal. As variáveis foram transformadas em postos ou *ranks* para as análises, devido à ausência de distribuição Normal.

Para comparar os deltas percentuais (diferenças entre os tempos) entre os 2 grupos foi utilizada a análise de covariância simples (*Oneway ANCOVA*), seguida do teste de comparação múltipla de Tukey-Kramer, ajustando para: estação do ano, idade e gordura corporal. As variáveis foram transformadas em postos ou *ranks* para as análises, devido à ausência de distribuição Normal.

Para as análises estatísticas foram utilizados os programas SPSS para Windows, versão 11.0 (SPSS, Inc. Chicago, IL, USA) e SAS System for Windows versão 8.02 (SAS, Inc. Cary, NC, USA).

As análises foram consideradas significantes quando $p < 0,05$.

As variáveis do presente estudo encontram-se descritas na **tabela 2**.

4.6 Aspectos éticos

O presente protocolo de pesquisa, por se tratar de um estudo que envolve o ser humano por meio de informações de natureza nutricional e clínica, foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, protocolo número 1743 (anexo 4).

Tabela 2. Variáveis do estudo.

Consumo Alimentar		Parâmetros ósseos	Parâmetros Bioquímicos
Energia (Kcal)		DMO corpo total (g/cm ²)	Cálcio (mg/dL)
Carboidratos (%)		DMO coluna lombar (g/cm ²)	Fósforo (mg/dL)
Lipídios (%)		DMO colo do fêmur (g/cm ²)	Magnésio (mg/dL)
Proteínas (%)		DMO fêmur total (g/cm ²)	Fosfatase alcalina (U/L)
Cálcio (mg)		Presença de fraturas (sim/não)	PTH (pg/mL)
Vitamina D (µg)			25(OH)D (nmol/L)
Fósforo (mg)			BAP (U/L)
Magnésio (mg)			

Características Gerais	Avaliação Antropométrica	Composição Corporal	Atividade Física (AF)
Idade (anos)	Peso (kg)	Gordura total (%)	Escore AF Total
	Altura (m)	Massa magra (kg)	Escore AF Ocupacional
	IMC (kg/m ²)		Escore AF no Lazer
			Escore AF de Lazer e Locomoção

IMC – Índice de massa corporal; DMO – Densidade mineral óssea; PTH – Paratormônio; BAP- Fração óssea da fosfatase alcalina

Todos os participantes deste estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, desenvolvido com base na resolução CSN/196 de 10/10/1996 (anexo 5).

5. RESULTADOS

5.1 Capítulo 1 – “Cálcio Dietético – Estratégias para Otimizar o Consumo”

RESUMO

O cálcio é um nutriente essencial necessário em diversas funções biológicas. Estudos têm demonstrado a associação entre o consumo de cálcio e doenças crônicas não transmissíveis. Entretanto, grande parte da população brasileira apresenta consumo de cálcio abaixo do recomendado. Esse artigo objetiva revisar os fatores endógenos (idade e estado hormonal) e exógenos (fitatos, oxalatos, sódio, compostos bioativos e vitamina D) que influenciam a absorção do cálcio; bem como as principais metodologias utilizadas para avaliar a absorção e biodisponibilidade desse nutriente. Os possíveis fatores para o baixo consumo de cálcio: 1) Hábito alimentar – substituição de leite por bebidas com baixo teor de cálcio como o refrigerante, refeições realizadas fora de casa e a não realização de refeições como o café da manhã; 2) Alto custo dos alimentos fontes de cálcio. Além disso, discute as estratégias para otimizar o consumo do cálcio, que incluem: 1) Aumentar o conhecimento sobre a importância do consumo de cálcio para a saúde e as principais fontes alimentares desse nutriente; 2) Aumentar a disponibilidade de alimentos fortificados com cálcio; 3) Uso de suplementos em grupos específicos – quando e como administrar os sais de cálcio.

Descritores: cálcio, absorção, biodisponibilidade, consumo, sais de cálcio

INTRODUÇÃO

A necessidade de adequação da ingestão do cálcio tem despertado a atenção de inúmeras pesquisas^(1,2,3). O cálcio é um nutriente essencial necessário em funções biológicas como a contração muscular, mitose, coagulação sanguínea, transmissão do impulso nervoso ou sináptico e o suporte estrutural do esqueleto⁽⁴⁾. Muitos estudos têm demonstrado associação benéfica entre o consumo de cálcio e doenças como a osteoporose, hipertensão arterial e câncer de cólon^(1,3).

As recomendações atuais de cálcio de acordo com *Dietary Reference Intake* (DRIs) estão apresentadas na **tabela 1**. A necessidade de cálcio varia conforme a faixa etária, sendo maior em períodos de rápido crescimento como a infância e adolescência (1300mg/dia). Nesses períodos, ocorre crescimento ósseo e aumento do depósito mineral, até que o pico de massa óssea seja alcançado por volta da terceira década de vida. Na idade adulta, a necessidade diária de cálcio é de 1000mg. Períodos em que a absorção intestinal de nutriente encontra-se diminuída ou a taxa de reabsorção óssea aumentada, como na pós-menopausa, a necessidade de cálcio novamente se eleva (1200mg/dia)⁽⁵⁾.

Tabela 1. Recomendação para a ingestão diária de cálcio de acordo com o estágio de vida segundo as DRI's - AI (*Adequate Intake*)⁽⁶⁾

Idade (anos)	Cálcio mg/dia
4–8	800
9 – 18	1300
19 – 50	1000
>51	1200

**Institute of Medicine*, 1997

Segundo dados de consumo alimentar obtidos pela Pesquisa BRAZOS (*Brazilian Osteoporosis Study*) de 2007, 90% dos entrevistados ingerem 1/3 (400mg) do valor preconizado de cálcio pela DRI. O uso de suplemento de cálcio foi referido por apenas 6% dos indivíduos⁽⁷⁾.

Considerando que a dieta da população brasileira tem se mostrado muitas vezes inadequada com relação ao consumo do cálcio, melhor compreensão da absorção, biodisponibilidade e os fatores que podem influenciá-los, além de como otimizar o consumo deste nutriente por meio de fontes alimentares e a melhor forma de suplementação, são importantes para desenvolver estratégias que possibilitem a maior ingestão de cálcio.

ABSORÇÃO E BIODISPONIBILIDADE DO CÁLCIO

O cálcio é absorvido pelo trato gastrointestinal por meio de transporte ativo, que ocorre predominantemente no duodeno e jejuno proximal, e difusão passiva, localizada principalmente no jejuno distal e no íleo^(1,8).

O componente ativo é saturável, estimulado pela 1,25(OH)D₃ (calcitriol), regulado pela ingestão dietética e pelas necessidades do organismo. O calcitriol influencia o transporte ativo aumentando a permeabilidade da membrana, regulando a migração de cálcio através das células intestinais e aumentando o nível de calbindina (proteína transportadora de cálcio – CaBP)^(1,8). A fração de cálcio absorvida aumenta conforme sua ingestão diminui. Trata-se de uma adaptação parcial à restrição de cálcio, resultando no aumento do transporte ativo mediado pelo calcitriol. Portanto, o transporte ativo é caracterizado como principal mecanismo de absorção de cálcio quando a ingestão desse componente é baixa⁽⁹⁾.

Conforme a ingestão de cálcio aumenta (> 500mg/dia), a difusão passiva apresenta maior participação na absorção do cálcio⁽⁹⁾. Em vista disso, o processo passivo pode tornar-se o mecanismo predominante de absorção de grandes doses de cálcio, uma vez que o transporte ativo já está saturado^(1,8). Componentes da dieta, como as proteínas do leite e a lactose, que aumentam a solubilidade e a osmolaridade do cálcio no íleo, tendem a estimular a difusão

passiva. Por outro lado, outros fatores (fosfatos, oxalatos e fitatos) tornam o cálcio insolúvel em pH neutro, dificultando a absorção passiva no íleo⁽¹⁾.

De acordo com Bronner (1993), a biodisponibilidade é caracterizada por uma sequência de eventos metabólicos que inclui a digestibilidade, solubilização, absorção, retenção e utilização pelo organismo, transformação enzimática, secreção e excreção⁽⁸⁾.

A biodisponibilidade do cálcio além de ser influenciada por componentes exógenos que interferem na sua absorção e excreção, também é controlada por fatores endógenos como idade, condições fisiológicas e regulação hormonal.

Fatores Exógenos que Interferem na Absorção e Biodisponibilidade do Cálcio

Alguns componentes da alimentação, como os fitatos, encontrados em cereais e sementes, os oxalatos (espinafre e nozes) e os taninos (chá), podem formar complexos insolúveis com o cálcio reduzindo a sua absorção. Entretanto, esses componentes parecem afetar a absorção do cálcio apenas quando a dieta é desbalanceada⁽¹⁾.

Outro fator que pode influenciar a biodisponibilidade do cálcio é o sódio, uma vez que a ingestão elevada deste nutriente acarreta aumento da excreção renal de cálcio⁽¹⁰⁾. Segundo equações preditivas, acredita-se que a cada 2 gramas de sódio ingeridas, a excreção de cálcio urinário aumente em média de 30 a 40 miligramas⁽¹⁾. Entretanto, se a ingestão de sódio for abaixo de 2400mg/dia não haverá impacto negativo sobre a saúde óssea⁽¹⁰⁾.

Atualmente, muitas pesquisas demonstram efeitos benéficos de compostos bioativos em diferentes processos biológicos, inclusive no aumento da absorção de cálcio. Os oligossacarídeos não digestíveis (inulina, frutanos e etc) são resistentes à hidrólise das enzimas alimentares, uma vez que não são hidrolisados e absorvidos no estômago e intestino delgado, esses componentes sofrem fermentação parcial ou total quando chegam ao intestino grosso^(11,12,13). A fermentação leva à produção de ácidos graxos de cadeia curta, que resulta na acidificação do intestino e consequente estimulação da absorção de cálcio^(11,13).

A deficiência de vitamina D afeta diretamente a absorção de cálcio. A vitamina D₃ (colecalfiferol) é produzida pela síntese cutânea e obtida através da ingestão de alimentos que contenham esse nutriente, sendo que a exposição solar é responsável por 80 a 90% dos estoques de vitamina D⁽¹⁴⁾. Em seguida, ela precisa passar por duas hidroxilações para tornar-se funcional em seu papel biológico primário na homeostase do cálcio e fósforo. A primeira hidroxilação ocorre no fígado onde é metabolizada para 25(OH)D₃, que pode ser estocada ou liberada para a circulação. Quando a demanda fisiológica de cálcio aumenta, a 25(OH)D₃ circulante é hidroxilada nos túbulos renais para sua forma ativa a 1,25(OH)₂D₃^(15,16). Portanto, o baixo consumo de alimentos fontes de vitamina D e insuficiente exposição solar podem interferir na absorção do cálcio.

Fatores Endógenos que Interferem na Absorção e Biodisponibilidade do Cálcio

A eficiência da absorção do cálcio é influenciada entre outros fatores pela idade, genética e estado hormonal⁽¹⁷⁾.

A absorção de cálcio declina com a idade e é mais intensa após os 75 anos⁽¹⁸⁾. Aparentemente essa redução está relacionada ao estado da vitamina D que pode ser comprometido em virtude da redução da absorção intestinal da vitamina D, bem como da síntese cutânea e da hidroxilação hepática e renal da vitamina D^(17,18,19).

Adicionalmente, a absorção do cálcio pode ser prejudicada durante a menopausa devido à redução do estrogênio⁽²⁰⁾. Existem evidências que esse hormônio apresenta efeito direto na absorção do cálcio⁽²¹⁾. Segundo Gennari (1990), o estrogênio preserva a resposta intestinal a 1,25(OH)₂D₃⁽²²⁾. Alguns estudos sugerem que a sua deficiência pode reduzir o número de receptores de vitamina D (VDR)^(23,24). Além disso, níveis reduzidos de estrogênio diminuem a excreção renal do cálcio⁽²⁰⁾.

O hormônio do crescimento (GH) pode promover a absorção do cálcio indiretamente ativando a 1 α hidroxilase renal e elevando a concentração sérica da 1,25(OH)₂D₃⁽²⁰⁾. Trata-se de um mecanismo importante durante a fase de

crescimento, no qual o ganho de massa óssea é bastante rápido (estirão da puberdade)^(20,25).

Durante a gestação e lactação, a demanda fisiológica aumenta de 200 a 300mg de cálcio por dia⁽⁶⁾. Com isso, ocorre aumento da concentração sérica da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e, conseqüentemente, da absorção do cálcio, como mecanismo compensatório ao aumento da remodelação óssea materna⁽²⁶⁾. No decorrer da lactação, a absorção de cálcio não é alterada, entretanto, ocorre redução da excreção^(20,26).

Métodos Utilizados para Avaliar a Biodisponibilidade do Cálcio

A absorção do cálcio, proveniente da dieta, alimento fortificado ou suplemento dietético, têm sido estudada por diversos métodos. Considerando que a biodisponibilidade deste nutriente é alterada por diversos fatores, a mensuração correta da absorção é fator crucial.

Balanço Metabólico

Estima a diferença entre a ingestão oral e a excreção fecal do cálcio⁽²⁷⁾. Portanto, refere-se ao balanço intestinal e não ao balanço total do corpo⁽²⁹⁾. O balanço metabólico é um método impreciso, caro, trabalhoso e demorado^(1,27,28). A validade dos resultados obtidos depende da acurácia dos parâmetros utilizados para avaliar a ingestão e excreção. Além disso, esse método fornece resultados mais satisfatórios em modelos animais do que em humanos⁽²⁹⁾. A principal desvantagem deve-se ao fato desse método abranger o cálcio que não foi absorvido no trato gastrointestinal e o cálcio que já foi absorvido e é re-secretado com o suco gástrico, também conhecido como a perda fecal endógena do cálcio^(27,30).

Isótopos Estáveis e Radioativos

Um isótopo estável de cálcio é adicionado ao alimento ou suplemento que será testado. Parte-se da premissa que o isótopo é completamente trocado com

o cálcio intrínseco do alimento ou suplemento e é absorvido e metabolizado nas mesmas proporções^(28,31).

Os métodos mais acurados são: medida direta da retenção do cálcio radioisótopo do corpo total, que apresenta alta precisão e requer pouco dos participantes; administração de dois isótopos, um oral e outro parenteral, em que a absorção do cálcio é estimada pela urina e sangue. Esse método mostrou-se altamente preciso e reprodutível^(27,28,31).

Entretanto, a principal limitação é a marcação do isótopo, que deve ser preferencialmente intrínseco. Além disso, todos os átomos e moléculas do alimento testado devem ter a mesma probabilidade de conter o isótopo⁽²⁸⁾. A marcação também pode ser realizada extrínsecamente, porém alimentos como vegetais, que contém fitatos e oxalatos, não conseguem fazer a troca com os isótopos⁽¹⁾. Outra limitação é a radiação ionizante, que não deve ser utilizado em crianças, gestantes e lactantes; nesses casos, o isótopo estável é o mais indicado⁽³¹⁾. O método com os isótopos revela a quantidade absoluta absorvida, *gross absorption*, ou seja, o fluxo unidirecional para fora do lúmen e para dentro da circulação⁽²⁸⁾.

Cálcio Sérico

É medida a concentração sérica do cálcio após a ingestão de alta dose desse nutriente. Assim, os resultados refletem a absorção instantânea. Porém, o incremento observado tende a ser pequeno, uma vez que a homeostase do cálcio impede grandes mudanças. Portanto, esse método apresenta baixa sensibilidade⁽²⁸⁾.

Excreção Urinária de Cálcio

A excreção urinária de cálcio é medida de 3 a 4 horas após a ingestão de determinada quantidade de cálcio (cerca de 500mg), refletindo a efetividade da absorção do cálcio^(1,28). No entanto, os resultados refletem a absorção momentânea e dependem de diversos fatores dietéticos que podem afetar a

excreção de cálcio como ingestão de fósforo, sódio e proteína^(1,27). Trata-se de um método simples, barato e rápido, porém impreciso uma vez que apresenta variabilidade interpessoal causada pela própria depuração renal^(1,28).

Estudos Cinéticos

Constitui a combinação dos isótopos com os estudos de balanço metabólico e proporciona o índice de transformação entre os compartimentos do corpo. São usados para avaliar as mudanças na relação da absorção do cálcio, excreção e remodelação óssea. Estudos cinéticos mostraram, por exemplo, como a absorção e remodelação óssea se alteram com a ingestão de cálcio⁽²⁹⁾.

Testes In Vitro

Esse método é utilizado principalmente para identificar formulações farmacêuticas de suplementos. Seu maior atrativo é o baixo custo⁽²⁸⁾. O primeiro passo para absorção do suplemento de cálcio é a sua desintegração e dissolução no estômago e posterior liberação da substância ativa. O teste é realizado seguindo os parâmetros descritos pela *United States Pharmacopeia* (USP), que usa um teste cinético de dissolução em ácido clorídrico ou em ácido acético^(1,32). A maior limitação desse método é o fato de não representar as condições encontradas no trato gastrointestinal, uma vez que não considera os fatores nutricionais e fisiológicos que podem influenciar a absorção^(1,28).

CÁLCIO DIETÉTICO

Os principais motivos para a baixa ingestão de cálcio na população brasileira devem-se, provavelmente, ao elevado custo, hábitos culturais e alimentares.

Levy-Costa et al. (2005) analisaram a evolução das aquisições de alimentos e bebidas para consumo familiar nas áreas metropolitanas do país no período de 1974-2003 pela Pesquisa de Orçamento Familiar (POF)⁽³³⁾. Nessa

pesquisa, o consumo de alimentos como leite e derivados, frutas, verduras e legumes mostrou associação positiva com rendimento das famílias, mostrando que os alimentos ricos em cálcio podem onerar o orçamento das famílias de menor renda. Nas áreas metropolitanas, a participação do leite e derivados aumentou 36%, ao passo que o refrigerante teve incremento de 400%. Porém, nota-se que o acréscimo de leites e derivados ocorreu principalmente entre 1974 e 1988, depois disso quase não houve alteração. Por outro lado, a participação dos refrigerantes vem crescendo progressivamente^(33,34).

Atualmente, o cálcio tem recebido destaque especial no que diz respeito às questões de políticas de saúde pública, visto que é de fundamental importância para a saúde óssea e global. Mesmo em populações de países desenvolvidos, como os Estados Unidos, observa-se consumo dietético de cálcio abaixo do recomendado⁽³⁾. Um dos principais fatores que influenciam o consumo do cálcio é exatamente a substituição do leite pelo refrigerante⁽⁴⁾. O *National Institute of Health* (2000) atribuiu o baixo consumo de cálcio ao limitado consumo de leite e derivados, baixa ingestão de frutas e vegetais e elevado consumo de bebidas com baixo teor de cálcio como os refrigerantes⁽³⁵⁾. Um panorama bem parecido ao encontrado no Brasil pela POF 2002-2003 e um indício de que aqui também esteja ocorrendo uma substituição das bebidas lácteas pelo refrigerante, uma vez que o seu consumo aumentou consideravelmente nos últimos anos.

Outro fator que influencia o consumo de alimentos ricos em cálcio é o crescente número de refeições realizadas fora de casa. Dados indicam que a quantidade de cálcio ingerida em casa é maior do que a realizada em restaurantes e *fast foods*⁽⁴⁾. A menor disponibilidade de leite e maior disponibilidade de outras bebidas, como sucos e refrigerantes, nesses tipos de estabelecimento contribui para refeições com menor quantidade de cálcio^(4,36).

Além disso, a omissão de refeições como o café da manhã, também pode comprometer a ingestão de cálcio, caso não haja cuidado em consumir a quantidade suficiente desse nutriente ao longo do dia⁽⁴⁾. Ortega et al. (1999) demonstraram que crianças que não tomavam o café da manhã consumiam menos cálcio e comprometiam a qualidade da dieta⁽³⁷⁾.

Os indivíduos com intolerância à lactose podem apresentar baixa ingestão de cálcio, mas também de outros nutrientes como vitamina A e D, riboflavina e fósforo^(38,39). Estudos destacam que esses indivíduos podem consumir leite sem apresentar sintomas, especialmente se forem ingeridos espaçadamente durante o dia e combinados com alimentos que não contenham lactose. Os queijos envelhecidos e duros, como suíço e parmesão, costumam ser melhor tolerados, bem como o iogurte, principalmente aqueles com culturas ativas, pois ajudam a quebrar as moléculas da lactose⁽⁴⁾. É importante verificar a tolerância individual, começando com a oferta de porções pequenas e realizando aumento gradual dessas. Aparentemente, a exposição incrementada ou contínua à quantidades crescentes de açúcar fermentável pode levar à tolerância, não como uma consequência de produção aumentada da enzima lactase, mas talvez pela flora colônica aumentada. O consumo regular de leite por pessoas deficientes em lactase pode aumentar o limiar no qual ocorre os sintomas^(4,38,39).

Otimizando o Consumo de Cálcio

O consumo de cálcio pode ser otimizado de três maneiras: mudanças do comportamento alimentar, incluindo aumento do consumo de alimentos naturalmente ricos em cálcio; consumo de alimentos fortificados com cálcio; ou com a utilização de suplementos⁽⁴⁰⁾.

A prioridade deve ser dada à adequação da ingestão de cálcio com a alimentação⁽⁴⁾. Entretanto, é um desafio concretizar mudanças do comportamento alimentar em grandes populações. Algumas estratégias podem ser tomadas, como aumentar a difusão de conhecimento sobre a importância do consumo de cálcio para a saúde bem como as principais fontes alimentares desse nutriente (**tabela 2**)^(4,40).

A principal fonte alimentar de cálcio para a maioria das pessoas é o leite e seus derivados. Nos Estados Unidos ele representa 72% do cálcio total ingerido⁽⁴¹⁾. A ingestão de 4 copos (240ml) de leite é suficiente para atingir as recomendações para indivíduos acima de 50 anos. O iogurte e o queijo também são boas fontes de cálcio. Os alimentos com gordura reduzida são normalmente

recomendados, e é importante notar que há pouca diferença na quantidade de cálcio quando comparados aos integrais, os desnatados apresentam quantidade um pouco maior⁽⁴²⁾. As verduras verdes-escuras como brócolis e couve são fontes alternativas de cálcio, porém a quantidade e biodisponibilidade do cálcio nesses alimentos é menor quando comparado ao leite e seus derivados⁽²⁹⁾.

Pais e mães apresentam influência importante nas crianças com relação a escolhas e consumo de alimentos ricos em cálcio, e por isso devem dar exemplo de hábitos alimentares saudáveis⁽⁴⁾. Um estudo de Fisher et al. (2001), indicou que o consumo do leite pelas mães foi preditor da ingestão de leite em suas filhas⁽⁴³⁾.

Tabela 2. Quantidade de cálcio em alguns alimentos – quantidade por porção normalmente consumida⁽⁴⁴⁾

<i>Alimento</i>	<i>Porção</i>	<i>Peso (g)</i>	<i>Cálcio (mg)</i>
Leite enriquecido com cálcio *	1 copo	240	384
Queijo fresco	2 pedaços	56 g	324
Leite desnatado	1 copo	240	322
Leite integral	1 copo	240	295
Sardinha assada	2 unidades	50	219
Espinafre cozido	1 xícara	190	213
Queijo mussarela *	1 pedaço	30	140
Iogurte com frutas	1 potinho	130	130
Feijão rosinha cozido	1 ½ concha	160	109
Requeijão cremoso	1 colher de sopa	30	78
Laranja lima	1 unidade	180	56
Tofu	2 fatias	56	45
Pão de queijo	2 unidades médias	40	41
Bebida a base de soja	1 copo	240	40

Adaptado: Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO Versão II, 2ª edição, 2006. *

Considerando a crescente tendência em realizar refeições fora de casa, é importante desenvolver estratégias que ajudem os consumidores a fazer escolhas mais saudáveis, especialmente em alimentos ricos em cálcio⁽⁴⁾.

As mensagens de educação nutricional voltadas às crianças e seus pais devem encorajar a limitação do consumo de refrigerantes. Políticas de restrições dessa bebida nas escolas também devem ser implementadas, tendo como pressupostos as Diretrizes para a Promoção da Alimentação Saudável nas escolas (MS/MEC, 2006) e as diretrizes do Programa Nacional de Alimentação Escolar (MEC/FNDE, 2006)^(45,46).

Os alimentos fortificados com cálcio fornecem uma escolha adicional para atingir as recomendações. Entretanto, atenção especial deve ser tomada na seleção de produtos que serão fortificados, para que se possa atingir os grupos específicos que apresentam maior dificuldade em atingir as recomendações de cálcio⁽⁴⁰⁾. Países como os Estados Unidos e Canadá apresentam políticas de fortificação de alimentos. Sucos de laranja e maçã podem ser fortificados com cálcio e eles mostraram ser tão biodisponíveis como o cálcio do leite^(42,47). Cereais matinais também são frequentemente fortificados com diversos minerais incluindo o cálcio⁽⁴²⁾.

O uso de suplementos também pode ser efetivo na otimização do consumo de cálcio em indivíduos que não alcançam a recomendação, porém sua efetividade é limitada em estudos populacionais⁽⁴⁰⁾.

SAIS DE CÁLCIO

Embora os indivíduos devam ser encorajados a ingerir o cálcio através da dieta, a suplementação deste nutriente pode ser necessária em indivíduos que restringem ou eliminam o leite e seus derivados da dieta; em indivíduos com doenças que envolvam o metabolismo ósseo; na alergia alimentar; entre outros⁽⁴⁾. Há um debate se as formas da suplementação de cálcio têm efeitos diferentes, principalmente, em grupos com alto risco para fraturas^(48,49,50). A seguir, serão abordados os dois tipos de sais de cálcio mais comuns no Brasil, o carbonato de cálcio e o citrato de cálcio, bem como a melhor forma de realizar a suplementação.

Composição e Solubilidade

Uma das diferenças encontradas nos diversos tipos de suplemento é proporção de cálcio elemento presente em cada sal. A **tabela 3** apresenta a porcentagem de cálcio elemento presente em alguns sais de cálcio. O carbonato de cálcio é o sal com maior porcentagem de cálcio biodisponível (40%), seguido pelo fosfato tricálcico (38%) e citrato de cálcio (21%)^(29,32). A maior porcentagem de cálcio elemento implica em número menor de comprimidos ingeridos para atingir as necessidades diárias.

Tabela 3. Porcentagem de cálcio presente em diferentes sais.

Sais de Cálcio	%
Carbonato de cálcio	40
Fosfato tricálcico	38
Citrato de cálcio	21
Citrato malato de cálcio	13
Lactato de cálcio	13

* Weaver e Heaney, 2006

Diversos sais de cálcio foram comercializados como fontes superiores baseados em sua solubilidade. Assim, acreditava-se que quanto melhor a solubilidade melhor absorvido será o cálcio^(29,49). Segundo Heaney (1990), a solubilidade da fonte do cálcio tem uma influência mínima na sua absorvabilidade⁽⁵¹⁾. O carbonato de cálcio é um sal relativamente insolúvel, enquanto o citrato de cálcio é substancialmente mais solúvel. Porém quando avaliados quanto ao seu grau de absorção o carbonato de cálcio e o citrato de cálcio apresentaram resultados semelhantes⁽⁴⁹⁾.

Administração do Cálcio

É importante considerar a forma de administração do suplemento, uma vez que esta pode influenciar a sua biodisponibilidade. A eficácia da absorção do cálcio diminui com o aumento da ingestão. Entretanto, o cálcio total absorvido continua sendo maior conforme o aumento da dose⁽²⁹⁾.

Adicionalmente, estudos demonstram que, dependendo do suplemento, quanto maior o fracionamento da suplementação durante o dia melhor será a absorção do cálcio. Observa-se que doses acima de 500mg por dia podem diminuir a eficiência da absorção^(27,29,52). O estado do cálcio do indivíduo, determinado pela ingestão habitual de cálcio, influencia a eficácia da absorção do cálcio⁽²⁹⁾. Abraham (2004) demonstrou que meninas com baixa ingestão de cálcio apresentaram maior eficiência na sua absorção. Porém, a habilidade para adaptar a baixa ingestão de cálcio crônica foi insuficiente para proteger os ossos na maioria dos indivíduos⁽⁵³⁾.

Outro fator importante a ser considerado, é o momento no qual o suplemento deve ser ingerido. As preparações relativamente insolúveis como o carbonato de cálcio não são absorvidas adequadamente quando o cálcio é administrado em jejum. Em contrapartida, em sais mais solúveis como o citrato de cálcio a absorção não é tão prejudicada e por isso é o suplemento mais indicado para indivíduos com acloridria^(1,54). O cálcio ingerido em conjunto com a alimentação é melhor absorvido. A refeição provoca maior secreção de ácido gástrico e esvaziamento gástrico mais lento permitindo melhor dispersão, dissolução e absorção das preparações menos solúveis^(8,52,54). A suplementação junto com a refeição mostrou-se importante não somente para o carbonato de cálcio, mas também para os sais de cálcio com uma maior solubilidade como o citrato de cálcio⁽⁵⁴⁾.

Apesar da possibilidade de efeitos negativos da administração concomitante do suplemento com a refeição (formação de ácido fítico e ácido oxálico), uma refeição leve aumenta de 20 a 25% a absorção dos sais de cálcio^(27,54). Quando ingeridas com a refeição, o carbonato de cálcio e o citrato de cálcio apresentam absorção semelhantes^(49,54).

Absorção e Biodisponibilidade

A absorção dos diferentes sais de cálcio e do leite são similares⁽¹⁾. Embora pequenas diferenças sejam observadas, os achados são inconsistentes e devem-se as diferentes metodologias utilizadas para avaliação da absorção do cálcio^(4,27,49,52).

É importante ressaltar que a absorção intestinal não reflete necessariamente a biodisponibilidade do cálcio para o organismo, pois o cálcio, deve ser armazenado e usado para formação e mineralização óssea⁽¹⁾. Mortensen e Charles (1996) demonstraram que a biodisponibilidade do carbonato de cálcio foi tão boa quanto o cálcio do leite⁽⁵²⁾. Por outro lado, Martini e Wood (2002) avaliaram a biodisponibilidade do cálcio proveniente do leite, suco de laranja fortificado com cálcio e suplemento de carbonato de cálcio, e as três fontes de cálcio apresentaram biodisponibilidade equivalentes, quando utilizado por tempo prolongado⁽⁴⁷⁾.

Kenny (2003) comparou os efeitos da suplementação do carbonato de cálcio e o citrato de cálcio sobre o metabolismo ósseo em mulheres idosas e ambos os suplementos aumentaram a excreção urinária de cálcio e diminuíram a concentração sérica de PTH, porém neste estudo o citrato de cálcio mostrou-se mais eficiente na diminuição dos marcadores de reabsorção óssea⁽⁵⁰⁾.

Mais importante do que a solubilidade, absorção e biodisponibilidade do sal de cálcio é a qualidade da formulação do suplemento. Produtos mal formulados não desintegram quando submetidos às secreções gástricas, portanto são pouco absorvidos⁽²⁷⁾. A biodisponibilidade de um determinado sal de cálcio pode variar de preparação para preparação⁽⁵²⁾. Um estudo realizado no Brasil por Reis et al. (2003) encontraram que três dos quatro comprimidos de carbonato de cálcio estudados, disponíveis no mercado farmacêutico nacional, não seguiam a especificação de dissolução preconizada pela *United States Pharmacopeia* (USP), um dado preocupante que deve ser considerado na prescrição do suplemento⁽³²⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando o importante papel do cálcio sobre a saúde óssea, bem como a sua relação com doenças crônicas não transmissíveis, é necessário cuidado especial para atingir as recomendações da ingestão desse nutriente. Esse artigo procurou descrever os fatores que podem influenciar a absorção de

cálcio, as metodologias utilizadas para avaliar a absorção e biodisponibilidade do cálcio e as melhores formas de otimizar o consumo desse nutriente.

É importante enfatizar que uma melhor compreensão das diferentes metodologias utilizadas para avaliação da absorção e biodisponibilidade do cálcio pode explicar as diferenças encontradas nos diversos estudos que comparam fontes de cálcio também diferentes. Além disso, é importante analisar os fatores endógenos e exógenos que possam interferir na absorção e biodisponibilidade do cálcio para que as intervenções realizadas sejam mais eficazes.

Vale ressaltar que a melhor forma de conseguir uma boa saúde é por meio da alimentação diversificada. Além disso, a ingestão de alimentos, como o leite e seus derivados, fornecem não, somente, o cálcio como outros nutrientes importantes para o organismo. Diversas estratégias podem ser utilizadas para maximizar a ingestão de cálcio, principalmente com mensagens de educação nutricional que enfatizem melhor conhecimento sobre a importância do consumo de cálcio para a saúde, bem como as principais fontes alimentares desse nutriente. Outro passo importante é a criação de políticas públicas que favoreçam a fortificação de alimentos com cálcio.

Todavia, existem algumas situações em que a alimentação não será uma fonte suficiente de cálcio, devendo nesse caso, considerar a suplementação. Verifica-se que os sais de cálcio quando não ingerido em jejum apresentam absorvabilidade semelhantes. O maior fracionamento da dose do suplemento melhora a absorção do cálcio, por isso ele deve ser ingerido ao longo do dia em doses máximas de 500mg cada. Além disso, o suplemento deve ser ingerido juntamente com uma refeição leve para otimizar a sua absorção, especialmente no caso do carbonato de cálcio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guéguen L, Pointillart A: The Bioavailability of Dietary Calcium. J Am Coll Nutr 19(2): 119S-36S, 2000.

2. Nordin BEC: Calcium requirement is a sliding scale. *Am J Clin Nutr* 71(6): 1381-3, 2000.
3. Heaney RP: Calcium Intake and Disease Prevention. *Arq Bras Endocrinol Metab* 50: 685-93, 2006.
4. Miller GD, Jarvis JK, McBean: The Importance of Meeting Calcium Needs with Foods. *J Am Coll Nutr* 20(2): 168S-85S, 2001.
5. Institute of Medicine (U.S.): Subcommittee on Nutrition During Lactation. *Nutrition during lactation*. Washington, DC: National Academy Press, 1991.
6. Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington (DC): National Academy Press; 1997.
7. Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro PS, Ciconelli RM, Ferraz MB, Martini LA: Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women – The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Nutrition Journal* [aceito para publicação] 2008.
8. Bronner F, Pansu D: Nutritional aspects of calcium absorption. *J Nutr* 129(1): 9-12, 1999.
9. Dawson-Hughes B, Harris SS, Finneran S: Calcium Absorption on High and Low Calcium Intakes in Relation to Vitamin D Receptor Genotype. *J Clin Endocr Metab* 80(12): 3657-61, 1995.
10. Nieves JW: Osteoporosis: the role of micronutrients. *Am J Clin Nutr* 81: 1232S-9S, 2005.
11. Van den Heuvel EGHM, Muys T, van Dokkum W, Schaafsma G: Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents. *Am J Clin Nutr* 69: 544–8, 1999.
12. Cherbut C: Inulin and oligofructose in the dietary fibre concept. *Brit J Nutr* 87(2): S159-62, 2002.

13. Maki KC, Dicklina MR, Cyrowskia M, et al.: Improved calcium absorption from a newly formulated beverage compared with a calcium carbonate tablet. *Nutr Res* 22: 1163-76, 2002.
14. Holick MF: Vitamin D. In Shills M et al. *Modern Nutrition in Health and Disease*, 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1999 pp 329-45.
15. DeLuca HF: Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 80: 1689S-96S, 2004.
16. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN: Vitamin D intake: a global perspective of current status. *J Nutr* 135: 310-15, 2005.
17. Dawson-Hughes B: Calcium Throughout the Life Cycle – The Later Years. In: Weaver CM, Heaney RP, editors. *Calcium in Human Health*. Totowa: Human Press Inc; 2006. p.129-42.
18. Nordin BEC, Need AG, Morris HA, O'Loughlin PD, Horowitz M: Effect of age on calcium absorption in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 80: 998–1002, 2004.
19. Feskanich D, Willet WC, Colditz GA: Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 77: 504-11, 2003.
20. Fleet JC: Molecular Regulation of Calcium Metabolism. In: Weaver CM, Heaney RP, editors. *Calcium in Human Health*. Totowa: Human Press Inc; 2006. p.129-42.
21. Cifuentes M, Morano AB, Chowdhury HA, Shapses SA: Energy restriction reduces fractional calcium absorption in mature obese and lean Rats. *J. Nutr* 132: 2660-6, 2002.
22. Gennari C, Aqnusdei D, Nardi P, Civitelli R: Estrogen preserves a normal intestinal responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D3 in oophorectomized women. *J Clin Endocrinol Metab* 71(5): 1288-93, 1990.
23. Liel Y, Shany S, Smirnoff P, Schwartz B: Estrogen increases 1,25dihydroxyvitamin D receptors expression and bioresponse in the rat duodenal mucosa. *Endocrinology* 140(1): 280-5, 1999.

24. Colin EM, Van dem Bemd JG, Van Aken M, et al.: Evidence for involvement of 17 β -estradiol in intestinal calcium absorption independent of 1,25-dihydroxyvitamin D3 level in the Rat. *J Bone Miner Res* 14(1): 57-64, 1999;.
25. Bailey DA, McKay HA, Mirwald RL, Crocker PR, Faulkner RA: A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: the university of Saskatchewan bone mineral accrual study. *J Bone Miner Res* 14(10): 1672-9, 1999.
26. Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP, et al.: A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. *Am J Clin Nutr* 67: 693-701, 1998.
27. Heaney RP: Calcium Supplements: Practical Considerations. *Osteoporosis Int* 1: 65-71, 1991.
28. Heaney RP. Factors Influencing the Measurement of Bioavailability, Taking Calcium as a Model. *J Nutr* 131: 1344S-8S, 2001.
29. Weaver CM, Heaney RP: Food Sources, Supplements, and Bioavailability. In: Weaver CM, Heaney RP, editors. *Calcium in Human Health*. Totowa: Human Press Inc; 2006. p.129-42.
30. Griffin IJ, Abrams SA: Methodological considerations in measuring human calcium absorption: relevance to study the effects of inulin-type fructans. *J Brit Nutr* 93: S105-S110, 2005.
31. Beck AB, Bügel S, Stürup S, et al.: A novel dual radio- and stable-isotope method for measuring calcium absorption in humans: comparison with the whole-body radioisotope retention method. *Am J Clin Nutr* 77: 399-405, 2003.
32. Reis AMM, Campos LMM, Pianetti GA: Estudo da biodisponibilidade de comprimidos de carbonato de cálcio. *Rev. Bras. Farm* 2003; 84(3): 75-79.
33. Levy-Costa RB, Sichieri R, NS Pontes, CA Monteiro: Disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil: distribuição e evolução (1974-2003). *Rev Saúde Pública* 39(4): 530-40, 2005.

34. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003: análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil. Rio de Janeiro; 2004.
35. National Institute of Health. Consensus Development Program: "Consensus Statements. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy." Vol. 17, No. 1, March 27–29, 2000.
36. Lin B-H, Guthrie J, Frazao E: Nutrient contribution of food away from home. In Frazao E (ed): "America's Eating Habits: Changes and Consequences." Agriculture Information Bulletin No. 750. Washington DC: US Department of Agriculture, Economic Research Service, Food and Rural Economics Division, pp 213–242, 1999. [<http://www.ers.usda.gov/publications/aib750/aib750l.pdf>]
37. Ortega RM, Requejo AM, Lopez-Sobaler AM, et al.: The importance of breakfast in meeting daily recommended calcium intake in a group of school children. J Am Coll Nutr 17:19–24, 1998.
38. Swagerty DL, Walling AD, Klein RM: Lactose Intolerance. Am Fam Physician 65(9): 1845-50, 2002.
39. Mahan K, Escott-Stump S: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia, 11^a ed. São Paulo: Roca 2005.
40. Cashman KD: Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. Brit J Nutr 87(2): S169-S177, 2002.
41. Gerrior S, Bente L: Nutrient Content of the US Food Supply 1909–97. Washington DC: US Department of Agriculture, Center for Nutrition Policy and Promotion; 2001. Home Economics Research Report 54.
42. Greer FR, Krebs NF, Committee on Nutrition: Optimizing Bone Health and Calcium Intakes of Infants, Children, and Adolescents. Pediatrics 117: 578-85, 2006.
43. Fisher JO, Mitchell DC, Smiciklas-Wright H, Birch LL: Maternal milk consumption predicts the tradeoff between milk and soft drinks in young girls' diets. J Nutr 131: 246–50, 2001.

44. Tabela brasileira de composição de alimentos. NEPA-UNICAMP. Versão II. 2ª ed. Campinas, SP; 2006.
45. Ministério da Saúde. Portaria Interministerial (Ministérios da Saúde e da Educação) nº 1.010, de 08 de maio de 2006.
46. Ministério da Educação. Resolução CD/FNDE nº 32 de 10/08/2006.
47. Martini L, Wood RJ: Relative bioavailability of calcium-rich dietary sources in the elderly. *Am J Clin Nutr* 76: 1345-50, 2002.
48. Dawson-Hughes B: Osteoporosis treatment and the calcium requirement. *Am J Clin Nutr* 67: 5-6, 1998.
49. Heaney RP, Dowell MS, Barger-Lux MJ: Absorption of Calcium as the Carbonate and Citrate Salts, with Some Observations on Method. *Osteoporosis Int* 9: 19-23, 1999.
50. Kenny AM, Prestwood KM, Biskup B, et al.: Comparison of the effects of calcium loading with calcium citrate or calcium carbonate on bone turnover in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 15(4): 290-4, 2004.
51. Heaney RP: Absorbability of calcium sources: the limited role of solubility. *Calcif Tissue Int.* 1990 May.
52. Mortensen L, Charles P: Bioavailability of calcium supplements and the effect of vitamin D: comparisons between milk, calcium carbonate, and calcium carbonate plus vitamin D13. *Am J Clin Nutr* 63: 354-7, 1996.
53. Abraham S, Griffin J, Hicks PD, Gunn SK: Pubertal girls only partially adapt to low calcium intakes. *JBMR* 19: 759-63, 2004.
54. Heaney RP, Smith KT, Recker RR, Hinders SM: Meal effects on calcium absorption. *Am J Clin Nutr* 49:372-6, 1989.

5.2 Capítulo 2 – “Does a Lower Dose of Vitamin D Supplementation Enough to Increase 25(OH)D Status in a Sunny Country”

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to evaluate calcium and vitamin D supplementation in postmenopausal women with osteoporosis living in a sunny country.

Design: A 3-month controlled clinical trial with 64 postmenopausal women with osteoporosis, mean age 62 ± 8 years. They were randomly assigned to either the supplement group, who received 1200mg of calcium and 400IU (10 μ g) of vitamin D₃, or the control group. Dietary intake assessment was performed, bone mineral density and body composition were measured, and biochemical markers of bone metabolism were analyzed.

Results: Considering all participants at baseline, mean femoral BMD was 0,74g/cm² and mean spine density was 0,84g/cm². Serum vitamin D was under 75nmol/l in 91.4% of the participants. The concentration of serum 25(OH)D increased significantly ($p=0.023$) after 3 months of supplementation. However, the dose given was limited in effect, and 86.2% of the supplement group did not reach optimal levels of 25(OH)D. Parathyroid hormone was elevated in 22.4% of the study group. After the intervention period, mean PTH tended to decrease in the supplement group, however it was not significant ($p=0.063$).

Conclusion: The dose given (400IU/d) was not enough to achieve 25(OH)D concentration, considered optimal for bone health.

Keywords: dietary intakes – serum 25-hydroxyvitamin D – vitamin D supplement – post menopausal – osteoporosis.

INTRODUCTION

Progressive aging of the world's population contributes to the increase in the prevalence of chronic diseases, such as osteoporosis.¹ Osteoporotic fractures are one of the major causes of disability, morbidity and mortality in older people.² Therefore it is worthwhile to prevent osteoporotic fractures and its complications. Lifestyle changes are recommended, especially dietary components, once potentially several nutrients are important for bone health.^{3,4}

The micronutrients of greatest importance are calcium and vitamin D.⁵ A sufficient intake of calcium and vitamin D can reduce the risk of fractures in postmenopausal women.⁶ Regrettably, there is a significant proportion of the Brazilian population failing to achieve the recommended dietary calcium and vitamin D intakes. According to the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS, 2007), that evaluated 2040 participants over 40 years old, calcium intake of 99.2% of the participants were below recommended levels, and 99.3% presented vitamin D intakes below the recommended values proposed by DRIs.⁷

Important dietary sources of calcium are dairy products (milk, yogurt, and cheese), dark green vegetables, and canned fish with bones. Very few foods naturally contain vitamin D; the main sources are oily fish, cod liver oil, and mushrooms. Fortified foods became a good alternative to improve intakes of these nutrients in countries such as the United States and Canada. However, Brazil does not have a food policy of mandatory fortification for calcium or vitamin D.^{5,9}

Sunlight exposure is responsible for 80-90% of vitamin D storages. Solar ultraviolet B radiation with wavelength between 290 and 315nm are capable of penetrating the skin and converting 7-dehydrocholesterol to previtaminD₃, which is rapidly converted to vitamin D₃.^{10,11} Sao Paulo is geographically located at 23° 34'S, with subtropical weather, where solar radiation is considered abundant.¹² However, numerous studies conducted in sunny countries such as Australia, Brazil, Lebanon, Tunisia and New Zealand have observed a high prevalence of vitamin D deficiency.^{12,13,14,15,16}

Serum 25-hydroxyvitamin D concentration is the best indicator of vitamin D status because the long half-life of about 3 weeks, gives an indication of vitamin D stores obtained from cutaneous synthesis and vitamin D intake over long periods.^{17,18,19} Furthermore, circulating 25(OH)D serves as substrate not only in the kidney but also in other sites where 1 α -hydroxylase is found, promoting further roles for vitamin D in addition to functions in calcium homeostasis. Therefore, it is a strong indicator of biological effects of vitamin D in epidemiological studies.²⁰

The majority of the studies that evaluate vitamin D supplementation have been carried out in countries located in higher latitudes.^{21,22,23,24} Therefore, it is important to investigate if there is a differential response to vitamin D supplementation in a sunny country.

Considering the high prevalence of osteoporosis worldwide, vitamin D insufficiency, and the low intake of calcium and vitamin D, we aimed to evaluate if the calcium and vitamin D supplementation is sufficient to increase plasma concentrations of 25(OH)D at optimal levels for bone health and how it affects bone metabolism in a sunny country.

METHODS

Subjects

The study group comprised of 64 Caucasian postmenopausal osteoporotic women from the outpatient osteoporosis clinic at São Paulo Hospital, Brazil. We excluded women with renal, gastrointestinal, endocrinal and rheumatic disease; cancer; bilateral hip surgery; and cognitive deficit. Women who had received therapy known to alter bone metabolism, such as bisphosphonate, calcitonin, fluoride salts, hormone replacement, estrogen, hydrochlorothiazide, calcium or vitamin D supplement were also excluded.

The ethics committee of the University of São Paulo approved the protocol, and written informed consent was obtained from all study subjects.

Study Design and Supplements

In this 3-months controlled clinical trial, the subjects were randomly assigned to either the control or supplement group.

The supplement group received two pills of 600mg of elemental calcium in the form of calcium carbonate and 200IU (5 μ g) of vitamin D₃ (a total of 1200mg of calcium and 400IU (10 μ g) of vitamin D a day). The subjects were advised to take the supplement doses separately and at mealtime. The control group received no treatment and was advised to maintain their usual diet.

At baseline, women's medical history was assessed, dietary data was collected, bone mineral density and body composition were measured, and biochemical markers of bone metabolism were analyzed. At the end of the study, another bone metabolism and dietary intake assessment was performed.

Dietary Intake Assessment

Dietary intakes were collected by a 3-day food record for gathering information on macro and micronutrients intake. Dietary data obtained was checked carefully and calculated by nutrition software (Nutrition Data System for Research, University of Minnesota, 2007). Food without fortification was used, since there is no mandatory fortification of calcium and vitamin D in Brazil.

The reference values proposed by the Institute of Medicine (1997) were compared with the actual nutrient intakes.⁷

Bone Mineral Density Assessment

Bone mineral density in the femoral neck, spine, and total body was measured by dual energy x-ray absorptiometry with the use of a DPX scanner (Lunar Radiation Corp., Madison, WI). Software version 3.6z was used for data acquisition and analysis. The coefficients of variation (CV) for the measurements were 3.0 percent (femoral neck), 2.0 percent (spine), and 0.6 percent (total body). Osteoporosis was defined according to the World Health Organization criteria.²⁵

Biochemical Measurements

Blood was drawn between 7:00 and 9:00 a.m. after the subjects had fasted for at least eight hours. All samples were kept frozen at -70°C until analysis. Total calcium, phosphorus, and magnesium were measured by standard laboratory methods. Serum 25-hydroxyvitamin D was measured by radioimmunoassay kit DiaSorin (Stillwater, MN). The inter-assay CV was 12%. Serum intact parathyroid hormone (PTH) was measured by chemiluminescence immunoassay kit (Nichols Institute, San Juan Capistrano, CA). The intra-assay CV was 7% and inter-assay CV was 9.2%. Bone alkaline phosphatase (BAP) was measured by enzyme immunoassay kit Metra (Quidel, San Diego, CA), with inter and intra-assay variations of 5.2% and 5.8%, respectively.

Statistical Analysis

The Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate variables distributions. General characteristics and dietary patterns presented normal distribution and Independent-Sample T test was used for comparison between groups. The effects of intervention in the same group were evaluated by Paired-Sample T test. The results are expressed as mean $\pm$ standard deviation.

For biochemical parameters *Repeated Measures* ANCOVA, followed by Tukey-Kramer multiple comparison test was used to evaluate the differences between two groups. The Profile test by contrasts was then performed to evaluate the effects of intervention in the same group. Variables were transformed in ranks due to the absence of normal distribution. All variables were adjusted for season of the year when blood was collected, age and fat mass.

Oneway ANCOVA was used to compare delta percentage, followed by Tukey-Kramer multiple comparison test, adjusted for season of the year when blood was collected, age and fat mass. Variables were transformed in ranks due to the absence of normal distribution.

Analyses were conducted with software Statistical Package for the Social Science SPSS vs. 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL) and Statistical Analysis System

vs. 8.02 (SAS Institute, Cary, NC). Statistical significance was assumed when $p < 0.05$.

RESULTS

Sixty-four postmenopausal women with osteoporosis were originally evaluated. There were 6 dropouts during the 3 months intervention. Three subjects did not complete because of illness, one subject could not be contacted and two subjects dropped out for personal reasons. Thus, the results of 58 subjects who provided complete data were included in the final analyses.

There were no statistically significant differences at baseline in anthropometric characteristics or bone mineral density between the control group and the supplement group (Table 1). A high fat body mass was observed in both groups. The loss of bone mass was predominant in the lumbar spine (L1-L4).

The intervention results for nutrient intake that are most relevant to bone and calcium economy are shown in Table 2. The baseline intakes did not differ between groups. Both mean daily intakes of calcium and vitamin D were far below recommended nutrient intake of 1200 mg/day for calcium and 10-15µg/day for vitamin D, according to the Dietary References Intake (Institute of Medicine, 1997) for age and gender. Considering all participants at baseline, 98.3% of the subjects presented calcium intake under the Adequate Intake (AI), and none of the participants reached the AI for vitamin D.

Table 1. Baseline characteristics of the study subjects according to treatment group

Characteristics	Control (N=29)	Supplement	<i>p</i>
	Mean (SD)	(N=29) Mean (SD)	
Age (yr)	63.25 ± 8.8	61.30 ± 8.3	0.393
Weight (kg)	58.75 ± 11.1	60.30 ± 8.7	0.537
Height (cm)	152.44 ± 5.3	150.46 ± 6.3	0.202
BMI (kg/m ²)	25.25 ± 4.4	26.71 ± 3.7	0.185
Lean body mass (kg)	14.28 ± 2.1	14.41 ± 1.9	0.820
Fat body mass (%)	39.86 ± 6.9	41.70 ± 6.4	0.300
Bone mineral density (g/cm ²)			
Total body	1.01 ± 0.19	0.98 ± 0.07	0.483
Spine (L1-L4)	0.84 ± 0.10	0.84 ± 0.07	0.973
Femoral neck	0.74 ± 0.10	0.74 ± 0.08	0.851
T-score			
Total body	-1.68 ± 1.31	-1.69 ± 0.94	0.986
Spine (L1-L4)	-2.78 ± 0.91	-2.83 ± 0.68	0.819
Femoral neck	-2.08 ± 0.86	-1.97 ± 0.81	0.618

Independent-sample T Test

No change was observed in the control group for the nutrient intakes after the intervention period. As expected, the supplement use led to a significant increase in calcium and vitamin D intake levels in the supplement group. The other nutrients did not differ after the 3 months period.

Table 2. Nutrient intake according to treatment group at baseline and after 3 months

Nutrient Intake	Control (N=29)		Supplement (N=29)	
	Baseline	3 months	Baseline	3 months
Energy (Kcal/day)	1253 ± 382	1322 ± 414	1392 ± 488	1426 ± 504
Carbohydrate (%)	54.3 ± 7	53.2 ± 8	50.3 ± 5	51.4 ± 5
Fat (%)	30.1 ± 7	31.7 ± 7	34.2 ± 7	33.0 ± 4
Protein (%)	15.5 ± 6	14.9 ± 5	15.3 ± 4	15.5 ± 4
Calcium (mg/day)	559.6 ± 214	587.9 ± 277	568.9 ± 287	1700.4 ± 376 ^{*±}
Vitamin D (µg/day)	2.8 ± 1.4	3.2 ± 2.1	3.5 ± 1.6	12.7 ± 2.6 ^{*±}
Phosphorus (mg/day)	800.9 ± 271	833.1 ± 285	886.4 ± 337	805.0 ± 317
Magnesium (mg/day)	196.0 ± 61	195.8 ± 58	212.0 ± 101	198.7 ± 100
[*] p<0.05 Pared-sample T Test [±] p<0.05 Independent-sample T Test				

Results of the biochemical markers of bone metabolism at baseline and post intervention for both groups are presented in Table 3. At baseline, there was no significant difference in any laboratory variable between the control and supplement groups. Serum levels of calcium, phosphorus and magnesium were within the normal range in both groups, and were not significantly altered after the intervention. Mean PTH was in the normal range (15 – 65pg/ml), but 22.4% of the participants were above the upper limit.

Taking all participants into consideration at baseline, 56.9% of the participants presented 25(OH)D concentrations below 50nmol/l. The prevalence of vitamin D insufficiency, in accordance with a cutoff level of 75nmol/l, considered optimal for bone health, was an alarming 91.4%. Furthermore, 3 subjects (6.9%) were deficient, according to the cutoff level of 25nmol/l.

In the supplement group, the concentration of serum 25(OH)D increased significantly after 3 months intervention ($p=0.023$). The control group did not change significantly its mean vitamin D concentration from baseline. Over this same period, parathyroid hormone tended to decrease in the supplement group,

however it was not significant ($p=0.063$). There were no significant differences in BAP after intervention in both groups.

Table 3. Biochemical parameters according to treatment group at baseline and after 3 months

Biochemical Exams	Control (N=29)		Supplement (N=29)	
	Baseline	3 months	Baseline	3 months
Calcium (mg/dL)	9.26 $\pm$ 0.75	9.28 $\pm$ 0.55	9.33 $\pm$ 0.47	9.20 $\pm$ 0.80
Phosphorus (mg/dL)	3.70 $\pm$ 0.43	3.71 $\pm$ 0.49	3.67 $\pm$ 0.41	3.54 $\pm$ 0.52
Magnesium (mg/dL)	1.98 $\pm$ 0.27	1.92 $\pm$ 0.32	2.02 $\pm$ 0.29(N=28)	1.91 $\pm$ 0.20(N=28)
PTH (pg/ml)	58.18 $\pm$ 20.60	57.35 $\pm$ 18.19	54.36 $\pm$ 15.28	50.61 $\pm$ 12.32
25(OH)D ₃ (nmol/l)	52.87 $\pm$ 21.40	58.8 $\pm$ 24.72	46.67 $\pm$ 13.97	59.47 $\pm$ 17.50*
BAP (U/L)	30.2 $\pm$ 17.6(N=28)	29.5 $\pm$ 11.9(N=28)	26.0 $\pm$ 11.8(N=28)	25.2 $\pm$ 9.2(N=27)

* $p<0.05$ ANCOVA repeated measures. Analyses were adjusted for season of the year of blood collection, age and fat mass. When there were missing data, the number of subjects for whom data were available is shown in parentheses.

Figure 1 represents the percentage change of the biochemical parameters after the intervention. Serum levels of vitamin D in the supplement group was the single one with significant increase of 32,7% ($p=0.017$), even when adjusted for season of the year, age and fat mass.

Figure 1: Mean percentage change from baseline for biochemical parameters, according to control and supplement groups

* $p < 0.05$ Oneway ANCOVA. Analyses were adjusted for season of the year of blood collection, age and fat mass.

DISCUSSION

The present study demonstrated that supplementation of 400IU per day (10 μ g) is not enough to raise serum 25(OH)D concentrations to levels considered optimal for bone health (≥ 75 nmol/l) in postmenopausal women with osteoporosis, living in a subtropical climate. An important contributing factor for such evidence is the lower calcium and vitamin D intakes observed in our population.

Low calcium intake is a worldwide problem.²⁶ In the present study, 98,3% did not meet requirements of 1200mg/day for calcium intake. Similar findings were observed in the BRAZOS study, where the average calcium intake was 422,3mg/day.⁷ One of the reasons for such a low intake is the high cost of natural sources of calcium. Data from household food budget surveys in Brazil showed a positive relation in the consumption of dairy foods, fruits and vegetables with the family budget.²⁷

Inadequacies of vitamin D intake are also observed in several countries,^{28,29,30} and in the present study none of the subjects reported an

adequate vitamin D intake, with a mean daily intake of $2.87 \pm 1.4 \mu\text{g}$ and $3.52 \pm 1.6 \mu\text{g}$ in the control and supplement groups respectively. Similarly, in Europe, the vitamin D intake is approximately $2\text{--}3 \mu\text{g/d}$, except in Norway and Sweden where fish intake and the contribution from fortified foods are high.²⁸ Mean intakes of vitamin D from foods in the United States, using NHANES 1999–2000 consumption data, were estimated at $4.7 \mu\text{g/d}$ among older female adults (51 to 70 years old). Considering the use of dietary supplement, the average rose to $9.5 \mu\text{g/d}$ in the same group.²⁹ According to Calvo et al. (2005), comparing the vitamin D intakes from countries with some mandatory fortification with countries with optional or no required fortification observed higher intakes of $2\text{--}3 \mu\text{g/d}$ in countries with mandatory fortification.³⁰ These findings reflect the importance of food fortification practices, especially considering the evidence that adequate vitamin D intake is associated with a lower occurrence of osteoporotic hip fractures in postmenopausal women.³¹

Controversy exists to determine an optimal serum 25(OH)D concentration. However, there is an emerging consensus for vitamin D sufficiency cutoff at $\geq 75 \text{ nmol/l}$ (30 ng/mL), based on a threshold required for maximal suppression of circulating PTH, greatest calcium absorption, highest bone mineral density, and prevention of fractures.³²

Besides the low vitamin D intake, we also observed a mean baseline plasma 25(OH)D concentration of $52.87 \pm 21.40 \text{ nmol/l}$ in the control group and $46.67 \pm 13.97 \text{ nmol/l}$ in the supplement group, indicating sub-optimal concentrations for bone health ($< 75 \text{ nmol/l}$) in 91.4% of the participants. The prevalence of inadequate vitamin D levels appears to be high in postmenopausal women, especially in those with osteoporosis. Our results are comparable with studies conducted in regions of higher latitudes. Neuprez et al. (2007) studied the vitamin D inadequacy in Belgian postmenopausal osteoporotic women, the mean serum 25(OH)D concentrations reached 48.7 (20.7) nmol/L in women without vitamin D supplements.³³

Additionally, in a multinational study of 18 countries at various latitudes, the prevalence of vitamin D inadequacy (serum levels $< 75 \text{ nmol/l}$) of postmenopausal women with osteoporosis was 64%.³⁴ The majority of vitamin D

is gained from exposure to sunlight; therefore such a high prevalence of vitamin D inadequacy in a subtropical climate would not be expected. However, a number of factors can influence the cutaneous synthesis and can partially explain the inadequate levels of vitamin D. Two of them are usually found in Sao Paulo; Clouds and aerosol (polluted regions) are known to attenuate radiation in the atmosphere, including UVB.³⁵ Another factor is the decreased capacity of the skin to produce vitamin D due to age-related changes. As well as behavioral factors such as the amount of time spent outdoors, home confinement, and amount of clothing and sunscreen usage.^{11,28,35} Our data met up with other studies that indicate that low latitude does not prevent vitamin D insufficiency and that other factors must be considered.^{13,28,36,37}

As expected, in the present study, daily supplementation with 400IU (10µg) of vitamin D₃ for 3 months significantly increased vitamin D status. However, the dose given was limited in effect, as 86.2% of the supplement group did not reach concentration levels of 25(OH)D, considered optimal for bone health (≥75nmol/l). Barger-Lux et al. (1998) dosed the same amount of vitamin D₃ for 8 weeks in healthy adult males, and reported a rise of 11nmol/l in 25(OH)D concentration from a baseline value of 67nmol/l.³⁸ Our study showed a similar increase of 12.8nmol/l (Δ= 32.7%). This slightly higher increase might be explained by other authors findings, who observed that higher increases are seen at lower basal 25(OH)D concentrations.^{38,39}

Elevated doses would be needed to achieve optimal 25(OH)D serum concentration. Talwar et al. (2007) suggested that 2000 IU/d (50µg) to 2800IU/d (70µg) are sufficient to achieve concentrations of 75nmol/l in postmenopausal African American women.³⁹ On the other hand, Aloia et al (2008) recommended a dose of 3800 IU/d (95µg) for those above a 25(OH)D threshold of 55 nmol/L and a dose of 5000 IU/d (125µg) for those below that threshold.⁴⁰

In our study, we did not find significant differences in serum PTH and in the biochemical markers of bone formation – BAP after intervention in both groups. In agreement with our results, Rapuri et al. (2004), in a study with elderly women, did not observe a significant effect of vitamin D supplement use on serum PTH.²³ On the other hand, vitamin D supplementation has been shown to

decrease plasma levels of PTH, besides it is well established that serum PTH correlate negatively with serum 25(OH)D in elderly and postmenopausal women.^{41,42,43,44} In the current study PTH concentrations in the supplement group tended to decrease, however it was not significant. Possibly, higher doses of vitamin D supplementation would have the expected effects on PTH levels.

For biochemical markers of bone turnover, Mezquita-Raya et al. (2001) also observed no significant differences, in postmenopausal women with high and low vitamin D status.⁴⁵ According to Barnes et al. (2006), several factors can contribute to the non-significant effect of vitamin D supplementation on bone turnover. First, their variation over time, second, vitamin D might play a more active role in bone mineralization rather than bone remodeling, and lastly there is evidence that a serum 25(OH)D level between 78 and 95 nmol/l is the threshold for effects on bone metabolism.²⁴

One limitation of our study might be the duration of supplementation (3 months). Though, it takes around 30 days for the mean serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] concentration to achieve plateau when vitamin D₃ is administered orally. For that reason, studies should evaluate vitamin D supplementation for a minimum of 4 weeks.⁴⁶ Another limitation of our study is the lack of sun exposure control, due to the absence of a validated questionnaire for our population. However, the association between sunlight measures and serum 25-hydroxyvitamin D show poor correlation coefficients, therefore, sunlight exposure quantified through questionnaires is a poor proxy for vitamin D status.⁴⁷ Additionally, we adjusted serum 25(OH)D for season of blood draw to minimize this bias.

In conclusion, our study population of postmenopausal women with osteoporosis did not reach adequate intake of calcium and vitamin D. In addition, 91.4% of the participants presented sub-optimal vitamin D status, indicating that the geographical location did not influence as much as was expected. A daily supplement dose of 10 mg (400 IU) vitamin D₃ for 3 months significantly increased vitamin D status. However, this augment was not sufficient to achieve optimal concentrations of serum 25(OH)D. In view of our results, it is important to

consider increasing the availability of higher vitamin D supplement doses in sunny countries.

REFERENCES

1. Ferrari SL. Osteoporosis: a complex disorder of aging with multiple genetic and environmental determinants. *World Rev Nutr Diet* 2005; 95: 35-51.
2. Cummings SR, Melton, LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359:1761–7.
3. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16(2): S3-7.
4. Cashman KD. Diet, nutrition, and bone health. *J. Nutr* 2007; 137: 2507S–2512S.
5. Nieves JW. Osteoporosis: the role of micronutrients. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(suppl): 1232S–9S.
6. Cashman KD. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. *Brit J Nutr* 2002; 87(2): S169–S177.
7. Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro PS, Ciconelli RM, Ferraz MB, Martini LA: Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women – The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Nutrition Journal* [in press] 2008.
8. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington (DC): National Academy Press; 1997.
9. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D intake: a global perspective of current status. *J Nutr* 2005; 135: 310-15.
10. Holick MF. Vitamin D. In Shills M et al. *Modern Nutrition in Health and Disease*, 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1999 pp 329-345.
11. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.

12. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LMQ, Vieira JGH, Kunni I, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23 o 34'S), Brazil. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1649-54.
13. Van der Mei IAF, Ponsonby AL, Engelsen O, Pasco JA, McGrath JJ, Eyles DW, et al. The high prevalence of vitamin D insufficiency across Australian populations is only partly explained by season and latitude. *Environ Health Perspect* 2007; 115(8): 1132-9.
14. Gannagé-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res* 2000; 15(9): 1856-62.
15. Meddeb N, Sahli H, Chahed M, Abdelmoula J, Feki M, Salah H, Frini S, et al. Vitamin D deficiency in Tunisia. *Osteoporos Int* 2005; 16(2): 180-3.
16. Lucas JA, Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Mason BH, Horne AM, Gamble GD, Reid IR. Determinants of vitamin D status in older women living in a subtropical climate. *Osteoporos Int* 2005; 16(12): 1641-8.
17. McKenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 1998; 8 Suppl 2:S3-6.
18. Weaver CM, Fleet JC. Vitamin D requirements: current and future. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(suppl): 173S-9S.
19. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (suppl): 1087S-91S.
20. Jones G, Horst R, Carter G, Makin HLJ. Contemporary diagnosis and treatment of vitamin D-related disorders. *J Bone Miner Res* 2007; 22(2): v11-v15.
21. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, et al. Combined Calcium and Vitamin D3 Supplementation in Elderly Women: Confirmation of Reversal of Secondary Hyperparathyroidism and Hip Fracture Risk: The Decalys II Study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 257 – 64.

22. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 469.
23. Rapuri PB, Gallagher JC, Haynatzki G. Effect of Vitamins D2 and D3 Supplement Use on Serum 25OHD Concentration in Elderly Women in Summer and Winter. *Calcif Tissue Int* 2004; 74: 150-6.
24. Barnes MS, Robson PJ, Bonham MP, Strain JJ, Wallace JMW. Effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and bone turnover markers in young adults. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 727-33.
25. World Health Organization (WHO) Study Group Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843, Geneva, Switzerland. 1994.
26. NIH Consensus Development Program: "Consensus Statements. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy." Vol. 17, No. 1, March 27–29, 2000. Website: http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/111/111_intro.htm
27. Levy-Costa RB, Sichieri R, NS Pontes, CA Monteiro. Disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil: distribuição e evolução (1974-2003). *Rev Saúde Pública* 2005; 39(4): 530-40.
28. Ovesen L, Andersen R, Jakobsen J. Geographical differences in vitamin D status, with particular reference to European countries. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 813–21.
29. Moore CE, Murphy MM, Holick MF. Vitamin D Intakes by Children and Adults in the United States Differ among Ethnic Groups. *J Nutr* 2005; 135: 2478-85.
30. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D intake: a global perspective of current status. *J Nutr* 2005; 135: 310-15.
31. Feskanich D, Willet WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 504-11.

32. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713–716.
33. Neuprez A, Bruyère O, Collette J, Reginster J. Vitamin D inadequacy in Belgian postmenopausal osteoporotic women. *PMC Public Health* 2007; 7 (147): 64-73.
34. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wharen L, Maalouf G, Ragi-Eis S, Chandler J. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006; 206: 245-54.
35. Webb AR. Who, what, where and when – influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 17-25.
36. Aguado P, Campo MT, Garcés MV, González-Casaús ML, Bernad M, Gijón-Banos J, et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. *Osteoporos Int* 2000; 11: 739-44.
37. Levis S, Gomez A, Jimenez C, Veras L, Ma F, Lai S, et al. Vitamin D deficiency and seasonal variation in an adult south Florida population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3): 1557–62.
38. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, Chen TC, Holick MF. Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporos Int* 1998; 8:222–30.
39. Talwar SA, Aloia JF, Pollack S, Yeh JK. Dose response to vitamin D supplementation among postmenopausal African American women^{1–3}. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1657-62.
40. Aloia JF, Patel M, DiMaano R, Li-Ng M, Talwar SA, Mikhail M, Pollack S, Yeh JK. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1952-8.
41. Lips P. Vitamin D Deficiency and Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Consequences for Bone Loss and Fractures and Therapeutic Implications. *Endoc Rev* 2001; 22(4): 477-501.

42. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship Between Serum Parathyroid Hormone Levels, Vitamin D Sufficiency, and Calcium Intake. *JAMA* 2005; 194: 2336-41.
43. Adami S, Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, Rossini M. Relationship between serum parathyroid hormone, vitamin D sufficiency, age, and calcium intake. *Bone* 2008; 42: 267-70.
44. Bjorkman M, Sorva A, Tilvis R. Responses of parathyroid hormone to vitamin D supplementation: A systematic review of clinical trials. *Arch Gerontol Geriatr* 2008; [Epub ahead of print].
45. Mezquita-Raya P, Munoz-Torres M, Luna J, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E, et al. Relation between vitamin D insufficiency, bone density and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1408-14.
46. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842–56.
47. McCarty CA. Sunlight exposure assessment: can we accurately assess vitamin D exposure from sunlight questionnaires? *Am J Clin Nutr* 2008; 87(suppl): 1097S–101S.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente a osteoporose é a doença mais freqüente do metabolismo ósseo, com elevada morbidade e mortalidade entre os idosos. Uma vez instituída, o tratamento da doença envolve medicamentos e mudanças no estilo de vida. A alimentação adequada constitui um papel importante tanto na prevenção como no tratamento da osteoporose, sendo que diversos nutrientes estão relacionados com a massa óssea, com destaque para o cálcio e a vitamina D.

Os resultados dos estudos apontaram para ingestão abaixo do recomendado de cálcio e vitamina D entre mulheres na pós-menopausa com osteoporose. Possíveis justificativas para o insuficiente consumo desses nutrientes envolvem: baixo consumo de leites e derivados, alto custo de alimentos fontes destes nutrientes, limitada disponibilidade de alimentos fortificados com cálcio e vitamina D e o hábito alimentar dos brasileiros.

Verificou-se que a maioria das participantes (91,4%) apresentaram concentrações séricas da 25(OH)D sub-ótimas para a saúde óssea (<75nmol/l). Considerando que São Paulo é geograficamente localizado em região subtropical essa porcentagem parece maior do que esperado. Entretanto outros estudos conduzidos em países ensolarados também encontraram alta prevalência de insuficiência de vitamina D (GANNAGÉ-YARED et al., 2000; MEDDEB et al., 2005; SARAIVA et al., 2007; VAN DER MEI et al., 2007). Esses resultados enfatizam a importância da adequação dietética nessa população para que se possa atingir as concentrações ótimas da 25(OH)D.

Adicionalmente, observou-se que a suplementação diária de 10µg (400IU) de vitamina D₃ por 3 meses aumentou significativamente as concentrações da 25(OH)D. Entretanto a dose utilizada não foi suficiente na maioria dos casos para atingir 75nmol/l. Atualmente a vitamina D no Brasil é disponível sem prescrição médica na forma de suplemento, normalmente combinada com cálcio ou em polivitamínicos, com doses de apenas 200 a 400IU por comprimido. Portanto, para doses maiores o uso de formulações magistrais são necessárias.

Até o momento não existe um consenso sobre a dose de vitamina D necessária para atingir as concentrações ótimas da vitamina D. Sabe-se que a dose pode variar dependendo da idade, raça e concentração inicial da 25(OH)D. Assim, mais estudos com suplementação de vitamina D são necessários em nossa população para estabelecer a dose a ser utilizada.

Além disso, não foi observado um aumento significativo nas concentrações séricas do PTH e do BAP após o período de intervenção. Resultados semelhantes foram relatados por outros autores (MEZQUITA-RAYA et al., 2001; RAPURI et al., 2004; BARNES et al., 2006). Provavelmente, doses maiores de vitamina D sejam necessárias para possibilitar a observação dos efeitos da suplementação nos marcadores do metabolismo ósseo.

Ressalta-se que estratégias viáveis que incentivem o consumo de cálcio e vitamina D, combinado à redução de indivíduos com concentrações de 25(OH)D sub-ótimas incluem: 1) Educação nutricional que enfatize conhecimentos sobre a importância do consumo de cálcio e vitamina D para a saúde óssea, bem como as suas principais fontes alimentares; 2) Políticas públicas que facilitem o acesso da população de baixa renda aos leites e derivados, peixes, frutas, verduras e legumes; 3) Criação de políticas públicas que favoreçam a fortificação de alimentos com cálcio e principalmente a vitamina D; 4) Maior disponibilidade de suplementos de vitamina D com doses mais altas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anijar JR. Remodelamento ósseo. In: Szejnfeld VL. Osteoporose. Diagnóstico e Tratamento. São Paulo: Sarvier, 2000. p. 225-235.
2. Araújo DV, Oliveira JH, Bracco OL. Cost of osteoporotic hip fracture in the Brazilian private health care system. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005; 49(6): 897-901.
3. Barnes MS, Robson PJ, Bonham MP, Strain JJ, Wallace JMW. Effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and bone turnover markers in young adults. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 727-33.
4. Baecke JA, Burema J, Frijters JE. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 936-42.
5. Baron JA, Beach M, Mandel JS, van Stolk RU, Haile RW, Rothstein R, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 1999; 340:101-7.
6. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257-64.
7. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:18 –28.
8. Broadus AE. Mineral Balance Homeostasis. In: Favus MJ. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins 1999 p74-79.
9. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D intake: a global perspective of current status. *J Nutr* 2005; 135: 310-15.
10. Carvalho AB, Reis ML, Jorgetti V. Biópsia e histomorfometria óssea. In: Szejnfeld VL. Osteoporose Diagnóstico e Tratamento. São Paulo. Sarvier. 2000. p. 259-276.
11. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, 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.
12. Consensus Development Conference. Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and treatment of osteoporosis. *Jama* 2001; 285: 785-95.
 13. Consensus Development Statement. Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? *Osteoporos Int* 1997; 7: 1-6.
 14. Costa RF. Conhecendo a Composição Corporal. In: Costa RF (ed). *Composição Corporal – Teoria e Prática da Avaliação*. São Paulo, Manole 2001 pp 17-48.
 15. Cummings SR, Melton, LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359:1761–7.
 16. Dawson-Hughes B. Calcium supplementation and bone mass: a review of controlled clinical trials. *Am J Clin Nutr* 1991; 54(suppl): 274S-80S.
 17. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA et al. 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.
 18. Dawson-Hughes B. Osteoporosis treatment and the calcium requirement. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 5-6.
 19. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713–716.
 20. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(suppl): 1689S-96S.
 21. Devine A, Prince RL, Bell R. Nutritional effect of calcium supplementation by skim milk powder or calcium tablets on total nutrient intake in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 731–7.
 22. Ferrari SI. Osteoporosis: a complex disorder of aging with multiple genetic and environmental determinants. *World Rev Nutr Diet* 2005; 95: 35-51.
 23. Feskanich D, Willet WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 504-11.

24. Fisberg RM. A qualidade da dieta e seus fatores associados em adultos residentes no estado de São Paulo. Tese de Livre-Docência. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2005.
25. Fisberg RM, Betzabeth S, Marchioni DML, Martini LA. Métodos de Inquéritos Alimentares. In: Fisberg RM, Betzabeth S, Marchioni DML, Martini LA. Inquéritos Alimentares – Métodos e bases científicos. 1ªed. Barueri (SP): Manole; 2005. p.1-31.
26. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt M. Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique. J Bone Miner Res. 1993; 8(9):1137-48.
27. Gannagé-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. J Bone Miner Res 2000; 15(9): 1856-62.
28. Genaro PS, Pereira GAP, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Martini LA. Relationship between nutrient intake and vitamin D status in osteoporotic women. Int J Vitam Nutr Res 2007; 77(6): 376-81.
29. Guéguen L, Pointillart A. The Bioavailability of Dietary Calcium. J Am Coll Nutr 2000; 19(2): 119S–136S.
30. Hanzlik RP, Fowler SC, Fisher DH Relative Bioavailability of Calcium from Calcium Formate, Calcium Citrate, and Calcium Carbonate. J Pharmacol Exp Ther 2005; 313(3):1217-22.
31. Henry HL. The 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase. In Feldman D, Pike JW, Glorieux FH ed. Vitamin D, 2nd ed. San Diego, CA: Elsevier Academic Press 2005 pp 69-83.
32. Holick MF. Vitamin D. In Shills M et al. Modern Nutrition in Health and Disease, 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1999 pp 329-345.
33. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004; 80(suppl): 1678S-88S.
34. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc 2006; 81: 353-73.

35. Hypponen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr* 2006; 85: 860-8.
36. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. National Academy Press, Washington DC, USA 1997.
37. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16(2): S3-7.
38. Jones G, Horst R, Carter G, Makin HLJ. Contemporary diagnosis and treatment of vitamin D-related disorders. *J Bone Miner Res* 2007; 22(2): v11-v15.
39. Krall EA, Dawson-Hughes. Osteoporosis. In Shills ME, Olson JA, Shike M and Ross AC. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 1999 pp 1353-1364.
40. Kowalski SC, Szejnfeld VL, Ferraz MB. Resource utilization in postmenopausal osteoporosis without incident fractures. *J Reumathol* 2004; 31(5): 938-42.
41. Larsson SC, Bergkvist L, Rutegard J, Giovannucci E, Wolk A. Calcium and dairy food intakes are inversely associated with colorectal cancer risk in the Cohort of Swedish men. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:667-73.
42. Lian JB, Stein GS. The cells of bone. In Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian *Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism*. Academic Press San Diego 1999 pp 165-186.
43. Lohman TG. *Advances in body composition assessment*. Illinois: Human Kinetics, 1992.
44. Mazess R, Collick B, Trempe J, Barden H, Hanson J. Performance evaluation of a dual-energy x-ray bone densitometry. *Calcif Tissue Int*. 1989; 44(3):228-32.
45. Matkovic TJ, Jelic T, Wrdlaw GM, Ilch JZ, Goel PK, Wright JK, Andon MB, Smith KT Heaney RP. Timing of peak bone mass in caucasian females and its implications for the prevention of osteoporosis. *J Clin Invest* 1994; 93: 799-808.

46. McKenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 1998; 8 Suppl 2:S3-6.
47. Meddeb N, Sahli H, Chahed M, Abdelmoula J, Feki M, Salah H, Frini S, Kaabachi N, Belkahia Ch, Mbazaa R, Zouari B, Sellami S. Vitamin D deficiency in Tunisia. *Osteoporos Int* 2005; 16(2): 180-3.
48. Mezquita-Raya P, Munoz-Torres M, Luna J, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E et al. Relation between vitamin D insufficiency, bone density and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1408-14.
49. Michaelsson K, Lithell H, Vessby B, Melhus H. Serum Retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med* 2003; 48: 287-94.
50. Nieves JW. Osteoporosis: the role of micronutrients. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(suppl): 1232S–9S.
51. Nordin BEC. Calcium and osteoporosis. *Nutrition* 1997; 13: 664 – 86.
52. Nordin BEC. Calcium requirement is a sliding scale. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1381-3.
53. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(suppl): 491S-9S.
54. Orsini LS, Rousculp MD, Long SR, Wang S. Health care utilization and expenditures in the United States: a study of osteoporosis-related fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16(4): 359-71.
55. Pinheiro MM, Jacques NO, Genaro PS, Ciconelli RM, Ferraz MB, Martini LA: Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women – The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Nutrition Journal* [aceito para publicação] 2008.
56. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB, Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int* 2008; [epub ahead of print] DOI: 10.1007/s00198-008-0680-5

57. Rapuri PB, Gallagher JC, Haynatzki G. Effect of Vitamins D2 and D3 Supplement Use on Serum 25OHD Concentration in Elderly Women in Summer and Winter. *Calcif Tissue Int* 2004; 74: 150-6.
58. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 1995; 98: 331-5.
59. Reid DM, New SA. Nutritional influences on bone mass. *Proc Nutr Soc* 1997; 56: 977-987.
60. Sahota O. Osteoporosis and the role of vitamin D and calcium-vitamin D deficiency, vitamin D insufficiency and vitamin D sufficiency. *Age and Aging* 2000; 29: 301-4
61. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LMQ, Vieira JGH, Maeda SS, et al. Prevalência da Deficiência, Insuficiência de Vitamina D e Hiperparatireoidismo Secundário em Idosos Institucionalizados e Moradores na Comunidade da Cidade de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51(3): 437-42.
62. Sociedade Brasileira de Osteoporose. América Latina enfrenta a osteoporose. *Boletim* 2004; (15): 2-6.
63. Szejnfeld VL, Atra E, Baracat EC, Aldrighi JM, Civitelli R. Bone density in white Brazilian women rapid loss at time around the menopause. *Calcified Tissue Int* 1995; 56: 186-191.
64. Szejnfeld VL. Remodelação Óssea. In: Szejnfeld VL. Osteoporose. Diagnóstico e Tratamento. São Paulo. Sarvier 2000 p 20-29.
65. Van der Mei IAF, Ponsonby AL, Engelsen O, Pasco JA, McGrath JJ, Eyles DW, Leigh B, Dwyer T, Lucas R, Jones G. The high prevalence of vitamin D insufficiency across Australian populations is only partly explained by season and latitude. *Environ Health Perspect* 2007; 115(8): 1132-9.
66. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson- Hughes B, Garland CF, Heaney RP, Holick MF, Hollis BW, Lamberg-Allardt C, McGrath JJ, Norman AW, Scragg R, Whiting SJ, Willett WC, Zittermann A. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007;85:649 –50.

67. Wang L, Manson JE, Buring JE, Lee IM, Sesso HD. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension* 2008; 51(4): 1073-9.
68. Weaver CM, Fleet JC. Vitamin D requirements: current and future. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(suppl): 173S-9S.
69. World Health Organization. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Report. Geneva; 1995. (WHO Technical Report Series, 854).
70. World Health Organization (WHO) Study Group Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843, Geneva, Switzerland. 1994.
71. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (suppl): 1087S-91S.

Paciente: _____

Orientação Nutricional para Osteoporose

- ☺ Faça pequenas refeições ao longo do dia;
- ☺ Entre as refeições tome bastante líquidos;
- ☺ Comer com tranquilidade e mastigar bem os alimentos;
- ☺ Evitar café e refrigerantes.
- ☺ Evitar cigarros e bebidas alcoólicas;
- ☺ Ingerir pelo menos 4 porções de alimento da lista em anexo
- ☺ Enriqueça a alimentação com frutas, verduras e legumes crus, leguminosas e aproveite cascas e bagaços;
- ☺ Substituir o leite e seus derivados integrais (requeijão, iogurtes, queijos gordurosos) por leite e derivados desnatados;
- ☺ Dar preferência à margarina vegetal cremosa, em substituição à manteiga;
- ☺ Dar preferência aos óleos vegetais (soja, milho, girassol, canola e oliva);
- ☺ Evitar banha de porco, bacon e gordura de coco, para preparar os alimentos;
- ☺ Ingerir no máximo 2 porções de carne ao dia
- ☺ Na escolha das carnes, dar preferência aos peixes e aves sem pele;
- ☺ Preparar as carnes, aves e peixes, ensopadas, grelhadas ou assadas. Evitar frituras e preparações à dorê;
- ☺ Evitar molhos à base de maionese, queijos gordurosos, creme-de-leite e azeite de dendê;
- ☺ Controlar a ingestão de chocolates, doces com cremes, chantilly, folhados e mousses;
- ☺ Diminuir a ingestão de sal, para isto é necessário: usar outros temperos como: alho, cebola, salsa, coentro, orégano e outras especiarias que ressaltam o sabor natural dos alimentos;
- ☺ Reduzir alimentos enlatados ou em conserva (picles, azeitonas, palmitos, ervilha, sardinha, milho);
- ☺ Evitar temperos industrializados: caldo de galinha, carne ou bacon, amaciantes de carne, catchup, mostarda, molho tártaro, extrato de molho de tomate, molho de soja, sopas desidratadas;
- ☺ Evitar carnes processadas: presunto, mortadela, copa, bacon, paio, salsicha, lingüiça, salame, charque (carne seca), carne de sol;
- ☺ O sol da manhã (7 às 10 horas) é muito importante;

Tabela de Substitutos de Cálcio

Para adquirir a mesma quantidade de cálcio de 1 copo (250ml) de leite (298 mg de Ca)

deve-se ingerir:

Alimento	Medidas caseiras
Leite C	1 copo de requeijão cheio
Leite desnatado	1 copo de requeijão cheio
Leite de Bufala	3/4 de xic. de chá
Leite de Cabra	1 copo de requeijão cheio
Leite em pó integral	4 1/2 col de sopa
Leite condensado	5 1/2 col de sopa
Iogurte integral	1 unidade
Iogurte desnatado	3/4 unidade
Iogurte de frutas	1 1/2 unidade
Milkshake baunilha	1 copo americano
Sorvete de creme	3 1/2 bolas
Requeijão cremoso	7 1/2 col de sopa
Queijo minas fresco	2 fatias finas
Queijo prato	2 fatias médias
Queijo mussarela	6 fatias finas
Queijo camembert	1/2 fatia fina
Queijo fundido	2 porções
Queijo gorgonzola	2 porções
Queijo parmesão	3 col de sopa
Queijo provolone	2 fatias finas
Queijo polenguinho	3 unidade
Queijo suíço	1 fatia média
Ricota	3 1/2 fatia
Aveia	6 1/2 col de sopa
Sustagen	3 col de sopa
Neston	9 col de sopa
Agrião cru	4 pratos de sobremesa
Almeirão cru	4 1/2 pratos de sobremesa
Brócolis cozido	8 1/2 ramos médios
Couve crua	2 pratos de sobremesa
Couve cozida	10 escumadeiras médias
Escarola crua	114 folhas médias
Espinafre cozido	7 1/2 col se sopa
Suflê de queijo	1 1/2 pedaço

Adaptado: UNITED STATES OF AMERICA. Nutrient Database for Standard

Reference, release 15 (august 2002) <http://www.nal.usda.gov/fnic>

Elaborado por Patrícia de Souza Genaro e Profa. Dra Ligia A. Martini

Departamento de Nutrição – Faculdade de Saúde Pública da USP

Anexo 2 – Registro Alimentar

Para registro diário das refeições é feito com a finalidade de se obter conhecimentos sobre a alimentação, sendo estas informações de fundamental importância, pois juntamente com outros dados irão auxiliar na sua avaliação nutricional.

- ✓ Anotar toda a alimentação ingerida no período de (03) três dias.
- ✓ Durante cada dia, anotar toda a alimentação, como o que ingeriu de café da manhã, almoço e jantar. Não deixar de anotar as refeições/ lanches intermediários ou qualquer outro tipo de alimentos ingeridos.
- ✓ Deve ser anotado o tipo e a quantidade do alimento ingerido. Exemplo:

Café da manhã: Banana – 1 unidade pequena

Leite – 1 xícara cheia

Açúcar – 1 colher de sopa cheia

Pão francês – 1 unidade ou meio pão

Margarina ou doce – informar a quantidade

Almoço: Arroz refogado (macarrão, batata, etc) – 2 colheres grandes.

Feijão – 3 colheres de sopa

Galinha cozida – 1 coxa grande + 1 peito pequeno

Salada crua – alface – 2 folhas + tomate – 1 unidade

- ✓ Não deixar de medir e anotar alimentos como:
 - Açúcar (usado no café, sucos, refrescos, leite, etc)
 - Óleo, margarina, manteiga (usado em pães, bolachas, frituras, saladas)
- ✓ Anotar se a preparação é cozida, frita ou assada. Com ou sem sal.
- ✓ Anotar a quantidade de líquidos tomados nas 24 horas, café, leite, chá, sucos - informando a quantidade de frutas utilizadas para prepará-los.
- ✓ NÃO DEIXAR DE ANOTAR NENHUMA REFEIÇÃO, ATÉ MESMO AS QUE FOREM FEITAS FORA DE CASA (hospital, restaurantes, etc)
- ✓ As frutas deverão ser classificadas como: média e grande ou fatia/ rodela finas, médias ou grossas e assim por diante.

INQUÉRITO NUTRICIONAL – DIÁRIO DE TRÊS DIAS.**NOME:** _____

REFEIÇÕES	ALIMENTOS	QUANTIDADES (medida caseira)

DATA: ____ / ____ / ____ **DIA DA SEMANA:** _____**PESO ATUAL:** _____ **ALTURA:** _____**OBSERVAÇÕES:** _____

Anexo 3 - Questionário de atividade física habitual

Nos últimos 12 meses

- 1) Qual tem sido sua principal ocupação? 1 3 5

- 2) No trabalho eu sento: 1 2 3 4 5
nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre

- 3) No trabalho eu fico em pé: 1 2 3 4 5
nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre

- 4) No trabalho eu ando: 1 2 3 4 5
nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre

- 5) No trabalho eu carrego carga pesada: 1 2 3 4 5
nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre

- 6) Após o trabalho eu carrego carga pesada: 5 4 3 2 1
Muito freqüentemente / freqüentemente / algumas vezes / raramente / nunca

- 7) No trabalho eu suco: 5 4 3 2 1
Muito freqüentemente / freqüentemente / algumas vezes / raramente / nunca

- 8) Em comparação com outros da minha idade eu penso que meu trabalho é fisicamente:

5 4 3 2 1

Muito mais pesado / mais pesado / tão pesado quanto / mais leve / muito mais leve

- 9) Você pratica ou praticou esporte ou exercício físico nos últimos 12 meses:

Sim / Não 1 3 5

Qual esporte ou exercício você pratica ou praticou mais freqüentemente?

- quantas horas por semana? <1 1<2 2<3 3-4 >4

- quantos meses por ano? <1 1-3 4-6 7-9 >9

Se você faz ou fez um segundo esporte ou exercício físico, qual o tipo? 1 3

5

- quantas horas por semana? <1 1<2 2<3 3-4 >4

- quantos meses por ano? <1 1-3 4-6 7-9

>9

10) Em comparação com outros da minha idade eu penso que minha atividade física durante as horas de lazer é:

5 4 3 2 1

Muito maior / maior / a mesma / menor / muito menor

11) Durante a horas de lazer eu suo:

5 4 3 2 1

Muito freqüentemente / freqüentemente / algumas vezes / raramente / nunca

12) Durante as horas de lazer eu pratico esporte ou exercício físico: 1 2 3 4 5

Nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente

13) Durante as horas de lazer eu vejo televisão: 1 2 3 4 5

Nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente

14) Durante as horas de lazer eu ando: 1 2 3 4 5

Nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente

15) Durante as horas de lazer eu ando de bicicleta: 1 2 3 4 5

Nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente

16) Durante quantos minutos por dia você anda a pé ou de bicicleta indo e voltando do trabalho, escola ou compras?

1 2 3 4 5

<5 / 5-15 / 16-30 / 31-45 / >45

Total em minutos:

Anexo 4 – Carta Comitê de Ética em Pesquisa **COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – COEP/FSP**

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

Of.COEP/ 205 / 08

Protocolo	1743
Projeto de Pesquisa	EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE CÁLCIO E VITAMINA D NO METABOLISMO MINERAL ÓSSEO EM MULHERES NA PÓS MENOPAUSA COM OSTEOPOROSE
Pesquisador(a)	Giselle Adriana de Paiva Pereira

21 de AGOSTO de 2008.

Prezado(a) Orientador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - COEP analisou, em sua 7.ª/08 Sessão ORDINÁRIA, realizada em 15/08/08, de acordo com os requisitos da Resolução CNS/196/96 e suas complementares, o **protocolo** de pesquisa acima intitulada e o considerou **APROVADO**.

Cabe lembrar que conforme Resolução CNS/196/96 são deveres do (a) pesquisador (a):

1. Comunicar, de imediato, qualquer alteração no projeto e aguardar manifestação deste CEP (Comitê de Ética em Pesquisa), para dar continuidade à pesquisa;
2. Manter sob sua guarda e em local seguro, pelo prazo de 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP, no caso eventual auditoria;
3. Comunicar, formalmente a este Comitê, quando do encerramento deste projeto;
4. Elaborar e apresentar relatórios parciais e finais;
5. Justificar, perante o CEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Atenciosamente,

Cláudio Leone

Professor Associado
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa – FSP/COEP

Ilm.ª Sr.ª
Prof.ª Dr.ª LIGIA ARAÚJO MARTINI
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Anexo 5 – Aspectos éticos

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU LEGAL RESPONSÁVEL

1. Dados de Identificação

Nome do Paciente:
 Documento de Identidade Nº :..... Sexo: () M () F
 Data de Nascimento:...../...../.....
 Endereço:.....Nº:.....Apto:.....
 Bairro:.....Cidade:.....
 CEP:.....Telefone:.....

II – DADOS SOBRE A PESQUISA

Título do Protocolo de Pesquisa:

Efeito da suplementação de cálcio e vitamina D no metabolismo mineral ósseo em mulheres na pós menopausa com osteoporose

Pesquisador:

Giselle Adriana de Paiva Pereira, sexo feminino, portadora do **Documento de Identidade** Nº 29 439 476 - x, aluna de **mestrado** do **Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da USP**

1. Avaliação de Risco da Pesquisa

Os procedimentos da pesquisa apresentam risco mínimo de ocorrência de algum dano imediato ou tardio para o participante. Eles incluem preenchimento de registro alimentar de 3 dias, realização de medidas de composição corporal e coleta de 20 ml de sangue venoso. Este procedimento, realizado por um profissional de enfermagem, pode trazer pequeno desconforto. Raramente, a punção venosa pode provocar pequeno hematoma (manchas roxas) no local da punção, que, em geral, desaparecem de 3 a 5 dias. Os materiais utilizados para a coleta serão todos descartáveis, e descartados em local apropriado. A coleta de sangue será realizada na Disciplina de Reumatologia, localizado nas dependências do Hospital São Paulo, em dia e hora pré-agendados com os participantes do estudo. Para a coleta de sangue será necessário 8 horas de jejum. A densitometria (exame que avalia a massa óssea) não oferece risco ao indivíduo. Esta será realizada por um técnico em radiologia da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP, não necessita de preparo e não impede a realização de qualquer atividade do participante.

Caso ocorra algum problema relacionado à saúde e bem estar do participante, o estudo será suspenso. Ao final do estudo, todos os participantes receberão orientação nutricional, e comprovado o efeito benéfico da suplementação, os participantes receberão suplementos de cálcio e vitamina D no Ambulatório de Osteoporose.

2. Duração da Pesquisa: 6 (seis) meses

III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO SUJEITO DA PESQUISA OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

O **objetivo** desta pesquisa é avaliar o efeito da suplementação de cálcio e vitamina D em mulheres com osteoporose. Diversos estudos mostram que a deficiência de cálcio e vitamina D aumentam o risco de fraturas em pacientes com osteoporose. Com o presente estudo será possível analisar se a suplementação de cálcio e vitamina D poderá contribuir para a melhora da saúde óssea.

Antes de tomar uma decisão sobre sua participação neste estudo, é importante que você leia e compreenda a explicação dos procedimentos propostos abaixo. Este termo de consentimento livre e esclarecido descreve a finalidade, os procedimentos, os benefícios, riscos, desconfortos e advertências deste estudo.

Os pacientes serão sorteados e se encaixarão em 2 grupos: suplementação de cálcio e vitamina D, e o grupo sem tratamento (controle). Toda avaliação será realizada em um primeiro contato com a nutricionista e após 30, 60 e 90 dias. Ao final da intervenção todos os participantes receberão uma orientação nutricional voltada para osteoporose, que poderá incluir o uso de suplementos de cálcio e vitamina D.

Sua participação inclui:

- a) Completar um questionário dietético para avaliação da sua alimentação
- b) Responder um questionário sobre atividade física diária
- c) Permitir a coleta de 20 ml de sangue, para avaliação da vitamina D, paratormônio, fosfatase alcalina, creatinina, cálcio, fósforo e magnésio. A coleta de sangue será realizada por profissional habilitado pelo Conselho Regional de Enfermagem. Todos os materiais serão descartáveis. Após a coleta De sangue será oferecido um lanche.
- d) Realizar o exame de densitometria óssea para a avaliação da óssea e da quantidade de gordura e músculo no corpo.

Os **resultados** da pesquisa trarão maior conhecimento do efeito benéfico do cálcio e da vitamina D na saúde óssea, podendo contribuir para diminuir a perda de massa óssea

IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

Se tiver qualquer dúvida ou pergunta relativa ao estudo, entre em **contato** com a Giselle Adriana de Paiva Pereira, pelo telefone (xx11) 9690-0460.

Não haverá **riscos** para a integridade física, mental ou moral da sua pessoa.

Todas as informações prestadas nesta entrevista são de caráter confidencial e serão utilizadas somente para fins científicos descritos no protocolo desta pesquisa,

sem qualquer identificação pessoal. Esclarecemos que o seu consentimento está sendo pedido para a participação neste estudo, não sendo extensível a nenhum outro projeto de pesquisa. É garantida e respeitada a **privacidade** na divulgação dos resultados da pesquisa, e não haverá, de forma alguma, a sua identificação.

Qualquer provável benefício do estudo para o bem estar da população depende da exatidão de suas respostas. Portanto, se a senhora não entender alguma das questões, por favor, solicite os esclarecimentos necessários. Também estaremos a sua disposição para informá-la sobre os procedimentos, riscos e benefícios decorrentes da pesquisa, ou qualquer outra dúvida sobre o estudo.

É garantido o **direito de desistir** a qualquer momento da participação nesta pesquisa, sem penalidade alguma ou prejuízo ao seu atendimento médico, e a Senhora continuará a ser atendida normalmente no ambulatório de osteoporose. A Senhora tem a liberdade de não participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento.

A participação no estudo não acarretará em despesas pessoais para o participante. Os exames e consultas são gratuitos. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo, o participante tem direito a tratamento médico na Instituição. Após o período de intervenção a Senhora continuará a ser atendida no ambulatório de osteoporose para dar continuidade ao tratamento ou iniciar um tratamento medicamentoso de acordo com a necessidade

V – INFORMAÇÕES PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Você poderá entrar em **contato** em qualquer momento com a pesquisadora Giselle Adriana de Paiva Pereira

Telefone: 3061-7705 ramal 228; 9690-0460 ou pelo Email: giselle@usp.br

Endereço: Rua Dr Arnaldo, 715, 2º Andar, Depto de Nutrição

Bairro: Cerqueira César Cidade: São Paulo CEP: 01246-904

VI – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, _____ de _____ de _____.

Assinatura do sujeito de pesquisa ou
responsável legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

Giselle Adriana de Paiva Pereira

possui graduação em Nutrição pela Universidade de São Paulo (2006). Atualmente é mestranda da Faculdade de Saúde Pública e nutricionista do Ambulatório de Doenças Ósteo-Metabólicas da Universidade Federal de São Paulo. Tem experiência na área de nutrição clínica, com ênfase em nutrição e metabolismo ósseo, atuando principalmente nos seguintes temas: osteoporose, composição corporal e ingestão de cálcio e vitamina D.
(Texto informado pelo autor)

Última atualização do currículo em 24/10/2008

Endereço para acessar este CV:

<http://lattes.cnpq.br/7470811162744169>

**Certificado
pelo autor em
24/10/08**

Dados pessoais

Nome Giselle Adriana de Paiva Pereira

Nome em citações bibliográficas PEREIRA, G. A. P.

Sexo Feminino

Endereço profissional Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Nutrição.
Avenida Dr. Arnaldo, 715
Cerqueira César
01246-904 - São Paulo, SP - Brasil
Telefone: **(11) 30667701** Ramal: 228 Fax: (11) 30667798
URL da Homepage: <http://www.fsp.usp.br>

Formação acadêmica/Titulação

2007 Mestrado em Nutrição em Saúde Pública.
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: Efeito da suplementação de cálcio e vitamina D no metabolismo da vitamina D, *Orientador:* Lígia Araújo Martini.
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.

2001 - 2006 Graduação em Nutrição. Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Atuação profissional

Faculdade de Saúde Pública, FSP, Brasil.

Vínculo institucional

2007 - Atual Vínculo: livre, Enquadramento Funcional: mestranda, Regime: Dedicação exclusiva.

Vínculo institucional

2004 - 2006 Vínculo: Livre, Enquadramento Funcional: bolsista, Regime: Dedicação exclusiva.

Outras informações Bolsa de iniciação científica CNPq - abril de 2004 a julho de 2004 (processo 10.2352/04-6) Bolsa de iniciação científica FAPESP - março de 2005 a fevereiro de 2006 (processo 04/14247-9)

Atividades

02/2007 - Atual Atividades de Participação em Projeto, Faculdade de Saúde Pública - USP, .

Projetos de pesquisa

[Acompanhamento nutricional de pacientes com Doenças Ósteo-Metabólicas](#)

02/2007 - Atual Atividades de Participação em Projeto, Faculdade de Saúde Pública - USP, .

Projetos de pesquisa

[Efeito da suplementação de cálcio no metabolismo da vitamina D em mulheres com osteoporose](#)

02/2004 - 07/2006 Atividades de Participação em Projeto, Faculdade de Saúde Pública - USP, .

Lígia Araújo Martini

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2

possui graduação em Nutricao pelo Centro Universitário São Camilo - Campus Pompeia (1989), mestrado em Nutrição pela Universidade Federal de São Paulo (1993) e doutorado em Nutrição pela Universidade Federal de São Paulo (1996). Realizou Pós-Doutorado no USDA Jean Mayer Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University - Boston MA. Foi Pesquisador Associado nível 3 no Mineral Bioavailability Laboratory da mesma instituição entre 2000 e 2001. Atualmente é Professor Associado da Universidade de São Paulo. É vice coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública da FSP - USP. Tem experiência na área de Nutrição, com ênfase em Nutrição e Doenças Osseas, atuando principalmente nos seguintes temas: osteoporose, metabolismo mineral ósseo, macadores bioquímicos da ingestão alimentar e da composição corporal, relação entre dieta e doenças ósseas (Texto informado pelo autor)

Última atualização do currículo em 03/10/2008

Endereço para acessar este CV:

<http://lattes.cnpq.br/1709520521624949>

Links para

Outras Bases:

[Diretório de grupos de](#)

[pesquisa](#)

[SciELO - artigos em texto](#)

[completo](#)

Dados pessoais

Nome	Lígia Araújo Martini
Nome em citações bibliográficas	MARTINI, LA;Martini, L. A.
Sexo	Feminino
Endereço profissional	Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Nutrição. Av: Dr. Arnaldo, 715 01246-904 - Sao Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30617859 Fax: (11) 30617130

Formação acadêmica/Titulação

2008	Livre-docência.
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
<i>Título:</i> Metabolismo ósseo: uma abordagem nutricional, <i>Ano de obtenção:</i> 2008.
<i>Palavras-chave:</i> Avaliação Nutricional; densidade mineral ossea; doença óssea.
1998 - 2001	Pós-Doutorado.
Jean Mayer Human Nutrition Research Center On Aging At Tufts University, HNRC, Estados Unidos.
<i>Bolsista do(a):</i> Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil.
<i>Grande área:</i> Ciências da Saúde / <i>Área:</i> Nutrição / <i>Subárea:</i> Bioquímica da Nutrição / <i>Especialidade:</i> Biodisponibilidade de Nutrientes.
<i>Grande área:</i> Ciências da Saúde / <i>Área:</i> Nutrição / <i>Subárea:</i> Bioquímica da Nutrição / <i>Especialidade:</i> Interação Gene Nutriente.
1994 - 1998	Doutorado em Nutrição.
Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Brasil.
<i>Título:</i> Influência dos fatores dietéticos sobre a massa ossea de pacientes litiascos, <i>Ano de Obtenção:</i> 1998.
<i>Orientador:</i> Prof Dra Ita Pfeferman Heilberg.
<i>Bolsista do(a):</i> Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.
<i>Palavras-chave:</i> dieta; densidade mineral ossea; litíase renal; hipercalcúria.
<i>Grande área:</i> Ciências da Saúde / <i>Área:</i> Nutrição / <i>Subárea:</i> Bioquímica da Nutrição.
<i>Setores de atividade:</i> Cuidado à saúde das pessoas.
1991 - 1993	Mestrado em Nutrição.
Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Brasil.
<i>Título:</i> Avaliação da ingestão de nutrientes litogênicos em pacientes litiascos, <i>Ano de Obtenção:</i> 1993.
<i>Orientador:</i> Prof Dr. Nestor Schor.
<i>Bolsista do(a):</i> Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil.
<i>Palavras-chave:</i> dieta; litíase renal.
<i>Grande área:</i> Ciências da Saúde / <i>Área:</i> Nutrição / <i>Subárea:</i> Análise Nutricional de População.
<i>Setores de atividade:</i> Nutrição e alimentação.
1985 - 1989	Graduação em Nutricao. Centro Universitário São Camilo - Campus Pompeia, SAO CAMILO, Brasil.