

# 1 INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é definida como uma condição na qual há limitação ao fluxo aéreo que não é totalmente reversível. A obstrução aérea é geralmente progressiva e está associada à resposta inflamatória pulmonar anormal crônica frente a partículas ou gases tóxicos [*Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*, 2005] e acomete entre 5 a 15% da população adulta (MENEZES *et al.*, 2005; MANNINO *et al.*, 2006).

Embora o foco principal do tratamento da DPOC seja a função pulmonar, com a progressão da doença e a debilidade do paciente, outras complicações podem surgir. A osteoporose é uma destas complicações, podendo acometer até 60% dos portadores de DPOC (BISKOBING, 2002), contribuindo para o aumento do risco de fraturas (RIANCHO *et al.*, 1987; McEVOY *et al.*, 1998). Conseqüentemente, o reconhecimento precoce da redução da massa óssea nesta população seria útil para instituição de medidas preventivas e terapêuticas que minimizassem a probabilidade de fraturas, que podem resultar em piora da função pulmonar, maior limitação ao exercício e aumento da morbi-mortalidade (SIN *et al.*, 2003).

A densidade mineral óssea (DMO) pode estar reduzida na DPOC por vários fatores de risco associados como tabagismo, desnutrição, redução da massa muscular, hipogonadismo, etilismo, deficiência de vitamina D, sedentarismo e uso de glicocorticóides (BISKOBING, 2002), os quais obscurecem o real impacto da obstrução pulmonar sobre a massa óssea.

A investigação da DMO não é um procedimento de rotina nos pacientes com DPOC, sugerindo-se que ela seja realizada somente em usuários de doses  $\geq 7,5$  mg ao dia de prednisona (ou equivalente) por mais de 3 meses ou que estejam recebendo altas doses de glicocorticóides inalatórios; portadores de hipogonadismo e pessoas com história de fratura ou baixo índice de massa corporal (IMC) (BISKOBING, 2002). Contudo, estes critérios são os mesmos aplicados à população geral e não consideram a doença pulmonar *per se* como indicação de realização de DMO, uma vez que há divergência entre os estudos sobre a participação da obstrução pulmonar na patogênese da osteoporose.

A vitamina D tem fundamental importância no metabolismo ósseo. Sua falta predispõe ao raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo secundário, osteoporose e fraturas (BANDEIRA *et al.*, 2006). Estudos epidemiológicos têm demonstrado alta prevalência de hipovitaminose D em diferentes populações, mesmo em regiões ensolaradas. No Brasil, a prevalência de insuficiência de vitamina D varia entre 24 e 41,9% (BANDEIRA *et al.*, 2006; SARAIVA *et al.*, 2005). Sugere-se que entre portadores de DPOC este percentual seria de até 60%, embora os dados sejam escassos e os estudos em geral incluam doentes graves, candidatos a transplante pulmonar e pessoas com outras pneumopatias (FORLI *et al.*, 2004).

A Unidade de Metabolismo Ósseo do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR) desenvolve uma linha de pesquisa de avaliação de causas secundárias de osteoporose e insuficiência de vitamina D em diferentes populações, como usuários de drogas anti-

convulsivantes (KULAK *et al.*, 2004), mulheres na pré-menopausa (CUBAS *et al.*, 2006), portadores de doenças inflamatórias intestinais (LORA *et al.*, 2005), e hipopituitarismo (BOGUSZEWSKI *et al.*, 2005; LACERDA, 2007). O presente estudo teve como objetivo avaliar a DMO e os níveis séricos de 25OH Vitamina D (25OHD) em pacientes com DPOC sem uso de glicocorticóide sistêmico, correlacionando os achados com o grau de obstrução pulmonar.

## **2 OBJETIVOS**

1. Avaliar a DMO em pacientes com DPOC sem uso de glicocorticóide sistêmico.
2. Avaliar os níveis séricos de 25OHD nesta população.
3. Correlacionar a espirometria com a massa óssea nesta população.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 DPOC

Define-se como DPOC um estado de doença no qual há limitação ao fluxo aéreo que não é totalmente reversível. A obstrução aérea é geralmente progressiva e está associada à resposta inflamatória pulmonar anormal crônica frente a partículas ou gases tóxicos (GOLD, 2005).

Ao longo dos anos, a prevalência e morbi-mortalidade da DPOC vêm se elevando, apesar da sub-notificação devida ao diagnóstico tardio e a não descrição da doença, em atestados de óbito, como causa principal da morte. O Projeto Platino (MENEZES *et al.*, 2005), que fez um levantamento epidemiológico da DPOC na América Latina em 2005, mostrou um aumento em 65% do número de óbitos na última década e concluiu que a DPOC é um dos grandes desafios da saúde pública atual. Na região metropolitana de São Paulo, pólo brasileiro da pesquisa, a prevalência da doença foi de 15,8%. No Brasil, a prevalência de DPOC em maiores de 40 anos é de 12%, sendo a 5ª maior causa de internamento e ficando entre a 4ª e 7ª causa de morte (OLIVEIRA *et al.*, 2000; LORENZI *et al.*, 2004).

O fator de risco principal para DPOC é o tabagismo, o qual está presente em 90% dos casos (FABBRI *et al.*, 2003). Outros fatores, incluindo exposição ocupacional e ambiental a poeiras, gases e vapores, poluição do ar intra e extra-domiciliar, deficiência de  $\alpha$ 1antitripsina, infecções respiratórias, situação sócio-econômico e hiperresponsividade das vias aéreas, podem também ser importantes em alguns indivíduos (ARAUJO *et al.*, 2004; MANNINO *et al.*, 2006).

A DPOC é caracterizada por inflamação crônica que com o tempo leva a lesão irreversível das vias aéreas, parênquima e vasos sanguíneos dos pulmões. A intensidade, o tipo celular predominante e os componentes moleculares do processo inflamatório variam conforme a progressão da doença. As células inflamatórias causam danos ao parênquima, produção excessiva de muco e destruição das paredes alveolares, enquanto os componentes humorais, como fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), amplificam e perpetuam a cascata. O estresse oxidativo e o desequilíbrio entre proteinases e anti-proteinases pulmonares também contribuem para o aparecimento da DPOC. Estes dois últimos processos podem ser originados em consequência da inflamação e da herança genética. A limitação ao fluxo respiratório resulta da perda da elasticidade do parênquima e aumento da resistência das vias aéreas (GOLD, 2005).

Além da inflamação local, estudos clínicos mostram que portadores de DPOC estáveis têm níveis séricos persistentemente elevados de marcadores de inflamação, inclusive naqueles que abandonaram o tabagismo. Isto sugere que a cessação do fumo não atenua completamente o processo inflamatório após a instalação da DPOC e que, uma vez desencadeada a doença, a presença do estímulo externo não é essencial para manter a inflamação. Como e porque indivíduos com DPOC desenvolvem inflamação sistêmica é ainda desconhecido. É possível que, em indivíduos predispostos genética e constitucionalmente, o processo inflamatório pulmonar leve a inflamação sistêmica, ou mesmo, que a DPOC cause primeiro inflamação sistêmica e os pulmões sejam atingidos secundariamente (GAN *et al.*, 2004).

As entidades morfológicas que compõem a DPOC são enfisema, bronquite crônica e bronquiolite obstrutiva (SZILASI *et al.*, 2006). Em geral, existe uma combinação das três entidades sendo a definição da predominância de um ou outro componente extremamente variável e difícil no contexto clínico (GOLD, 2005).

Clinicamente, os sintomas da doença podem não ocorrer até que a função pulmonar esteja muito reduzida, por isso o diagnóstico precoce deve ser realizado pela avaliação espirométrica do volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1) e pela capacidade vital forçada (CVF) (SUTHERLAND *et al.*, 2004). A existência de obstrução ao fluxo aéreo é definida pela presença da relação VEF1/CVF obtida abaixo de 70%. Por sua vez, a gravidade da doença é definida pelo valor percentual do VEF1 pós broncodilatação em relação ao teórico previsto (GOLD, 2005).

A classificação mais utilizada para gravidade da DPOC é a proposta pelo GOLD (2005), que estabelece os seguintes critérios:

- a) Estágio 0: Paciente em risco (Espirometria normal);
- b) Estágio I: DPOC leve com ou sem sintomas crônicos de tosse e expectoração. A relação VEF1/CVF pós- broncodilatador é menor que 70% ( $VEF1 \geq 80\%$ );
- c) Estágio II: DPOC moderada. Em geral ocorre dispnéia ao exercício e por isso a maioria dos pacientes procura auxílio profissional nesta fase ( $80\% < VEF1 \geq 50\%$ );
- d) Estágio III: DPOC grave. As exacerbações da doença são freqüentes, há decréscimo da qualidade de vida e maior limitação ao fluxo respiratório ( $50\% < VEF1 \geq 30\%$ );

- e) Estágio IV: DPOC muito grave. Este estágio se caracteriza por VEF1 < 30% ou insuficiência respiratória crônica, isto é, pressão arterial parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>) <60 mmHg com ou sem pressão parcial de gás carbônico (PCO<sub>2</sub>) arterial >50 mmHg ou insuficiência cardíaca direita (*cor pulmonale*).

No mundo, um bilhão de homens e 300.000 mulheres fumam. No Brasil 1/3 da população adulta é tabagista, correspondendo em números a 16,7 milhões de homens e 11,2 milhões de mulheres. Em menores de 18 anos a prevalência é de 12%, sem diferença entre os sexos (ARAUJO *et al.*, 2004).

Em adultos não fumantes com mais de 30 anos de idade, o envelhecimento provoca redução no VEF1 de 20 a 30 ml a cada ano. Em fumantes, 10 a 20 % evoluem com declínio acelerado do VEF1, com uma perda de cerca de 60 ml ao ano (ANTHONISEN *et al.*, 2002). As alterações da função pulmonar podem ser reversíveis se ocorrer interrupção do tabagismo até os 35 anos de idade; após esta idade, a interrupção ameniza as alterações na espirometria, mas não as reverte totalmente (CRAPO, 1994). Em termos populacionais, a contribuição do tabagismo para o desenvolvimento da DPOC foi estimada em 70 a 80% para homens e 70% para mulheres (ARAUJO *et al.*, 2004). Segundo os dados do *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III), limitação ao fluxo aéreo esteve presente em 14,2% dos homens tabagistas e em 6,9% dos homens ex-tabagistas. Quanto às mulheres, a doença foi diagnosticada em 13,6% das tabagistas e em 6,8% das ex-tabagistas (GOLD, 2005).



### 3.2 OSTEOPOROSE

A osteoporose é definida como doença óssea sistêmica progressiva devida à diminuição da massa óssea e alteração da microarquitetura, com aumento da fragilidade do osso e maior susceptibilidade a fraturas (KANIS *et al.*, 1997). Denomina-se “modelamento” o processo de construção do osso, havendo deposição óssea sem reabsorção prévia o que provoca mudanças em sua forma e tamanho, e “remodelamento” o processo de reconstrução, no qual a reabsorção óssea é seguida por formação frente à sobrecarga mecânica (RUSSEL *et al.*, 2006). Qualquer desequilíbrio na remodelação, que acarrete diminuição da formação ou aumento da reabsorção, pode levar a perda da massa óssea e conseqüentemente ao desenvolvimento de osteopenia e osteoporose (SEEMAN, 2002; MANOLAGAS *et al.*, 2000; POGODA *et al.*, 2005, RUSSEL *et al.*, 2006; SEEMAN *et al.*, 2006; SAMBROOK *et al.*, 2006).

A osteoporose pode ser primária ou secundária a doenças e medicações que interfiram direta ou indiretamente no metabolismo ósseo. No caso da osteoporose secundária, a avaliação e o controle da condição de base são imprescindíveis para a prevenção e o tratamento da alteração óssea. O tabagismo, a DPOC e uso de corticóide são descritos como importantes causas de redução da massa óssea (RAISZ, 2005; BISKOBING, 2002). Independente da etiologia, há fatores de risco bem determinados que podem contribuir para o desenvolvimento da osteoporose (KULAK *et al.*, 1998). Entre eles, destacam-se genética, história familiar de parentes de primeiro grau, idade avançada, baixo peso, menarca tardia, sedentarismo, deficiência de vitamina D e baixa ingestão de cálcio (RAISZ, 2005).

O diagnóstico de osteoporose é realizado através do exame de densitometria óssea na coluna lombar, colo do fêmur, fêmur total ou no rádio segundo os critérios definidos pela *The International Society for Clinical Densitometry* (HANS *et al.*, 2006). A Organização Mundial de Saúde (OMS) determina que o diagnóstico da osteoporose seja estabelecido nos casos em que os valores de escore T sejam iguais ou inferiores a  $-2,5$  desvios-padrão (DP) e osteopenia com escore T entre  $-1$  e  $-2,5$  DP (HANS *et al.*, 2006). A grande importância da DMO é a sua correlação com o risco de fraturas, sendo o melhor método não invasivo para estimativa deste risco (SAMBROOK *et al.*, 2006). Entretanto, outras características contribuem para a força óssea (SEEMAN *et al.*, 2006). As principais são macroarquitetura (forma e geometria do osso), microarquitetura (trabecular e cortical), composição mineral e da matriz óssea, assim como o grau de mineralização, acúmulo de microdanos e taxa de remodelação (RUSSEL *et al.*, 2006). Adicionalmente, fatores extra-esqueléticos também contribuem para o risco de fraturas, incluindo antecedentes pessoais e familiares de fraturas, uso de corticóide, presença de artrite reumatóide, fumo, baixo IMC e elevada ingestão de álcool (KANIS *et al.*, 2005).

A osteoporose é considerada um problema de saúde pública pela grande prevalência e pelos gastos exorbitantes com o tratamento das fraturas osteoporóticas (JOHNELL *et al.*, 2005).

Classicamente as fraturas ocorrem no colo do fêmur, vértebras e antebraço (KANIS *et al.*, 1997) sendo que o risco de fraturas é maior após os 50 anos de idade.

Em caucasianos o risco de fraturas ao longo da vida é de que 40 a 50% para as mulheres e entre 13 e 22% para os homens (JOHNELL *et al.*, 2005).

### 3.3 VITAMINA D

A vitamina D é um importante regulador do metabolismo do cálcio e é essencial para a mineralização óssea. Ela é considerada um pró-hormônio esteróide disponível em duas formas moleculares: vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) e vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol). A principal fonte de vitamina D é a luz solar e poucos alimentos a fornecem em quantidades adequadas (peixes gordurosos, gema de ovo, *shitake*, entre outros) (HOLICK, 2006).

Durante a exposição solar, a radiação ultravioleta B é absorvida na pele através do 7-deidrocolesterol para formar a pré-vitamina D<sub>3</sub>, que se converte em colecalfiferol e chega aos capilares da pele ligado a proteína ligadora de vitamina D (*Vitamin D binding protein-DBP*) (DeLUCCA, 2004). No fígado, após ser liberado pela DBP, o colecalfiferol sofre hidroxilação pela vitamina D 25hidroxilase transformando-se em 25OHD (HOLICK, 2006), que é a principal forma circulante e o melhor indicador do estoque da vitamina D (YOUNG *et al.*, 2005). Nos rins, a 25OHD sofre ação da vitamina D 1 $\alpha$  hidroxilase (1OHase) produzindo a 1,25dihidroxivitamina D [1, 25(OH)<sub>2</sub>D ou calcitriol], forma biologicamente ativa da vitamina D. O calcitriol inibe a 1OHase e estimula a enzima 25hidroxivitamina D 24hidroxilase que nos rins degrada o calcitriol em ácido calcitróico (HOLICK, 2006).

O calcitriol eleva a absorção intestinal de cálcio e fósforo, imprescindíveis para transmissão neuro-muscular, e inibe a síntese de paratormônio (PTH) (HOLICK,

2006). O calcitriol também apresenta ação imunomoduladora e antiproliferativa podendo afetar a modelação pulmonar por inibir a formação de metaloproteinases da matriz e a proliferação de fibroblastos (WRIGHT, 2005).

A 25OHD apresenta menor atividade biológica em comparação ao calcitriol, mas sua concentração é maior. Sua ação foi demonstrada no músculo, onde eleva ATP, fósforo e cálcio intracelular e estimula a síntese de troponina C, actina e proteínas do retículo sarcoplasmático (GLEURUP *et al.*, 2000). Nos enterócitos, a 25OHD age diretamente na captação celular de cálcio (PHADNIS *et al.*, 2003), nas paratireóides, inibe a síntese de PTH (RITTER *et al.*, 2006) e nos rins, conforme alguns autores, ela pode aumentar a reabsorção de fósforo e cálcio (KUMAR, 1997).

Ainda não existe consenso sobre as concentrações séricas ideais de vitamina D, visto que diferentes critérios são usados para determinar o nível de normalidade. Além disso, há grande variabilidade entre resultados obtidos de diferentes métodos e laboratórios, devido tanto a fatores pré-analíticos como analíticos (BINKLEY *et al.*, 2004; HOLLIS, 2004; CARTER *et al.*, 2004; FRADINGER, 2005; LENSMEYER *et al.*, 2006). Apesar de não existir um método ideal para uso comercial, a sugestão é que se escolha o RIE para utilização na prática clínica (LENSMEYER *et al.*, 2006) (TERRY *et al.*, 2005, BINKLEY *et al.*, 2004). Para a maioria dos autores, valores de vitamina D entre 20 e 40 ng/ml definem hipovitaminose (SOUBERBIELLE *et al.*, 2006; DAWSON-HUGHES *et al.*, 2005), entre 10 e 20 ng/ml definem insuficiência e abaixo de 10 ng/ml caracterizam deficiência de vitamina D (McKENNA *et al.*, 1998).

A deficiência de vitamina D leva ao raquitismo (HOLICK, 2006), osteomalácia e hiperparatireoidismo secundário (McKENNA *et al.*, 1998), acelerando a perda óssea e aumentando a chance de quedas por alterações neuro-musculares, o que contribui para um risco aumentado de fraturas (BOONEN *et al.*, 2006). A reposição de vitamina D e cálcio pode reverter o hiperparatireoidismo secundário, reduzir a reabsorção óssea e o número de quedas e aumentar a massa óssea e força muscular (RAISZ, 2005; BOONEN *et al.*, 2006).

Poucos estudos avaliaram a relação entre vitamina D, obstrução pulmonar e DPOC. Foi descrita associação entre função pulmonar, vitamina D e tabagismo na população geral por BLACK e colaboradores (2005). Algumas pesquisas com portadores de DPOC demonstraram menores níveis de vitamina D (FORLI *et al.*, 2004) enquanto outras não descreveram diferença (DIMAI *et al.*, 2001).

### 3.4 MASSA ÓSSEA E DPOC

#### 3.4.1 Glicocorticóide e Massa Óssea

Embora a eficácia terapêutica dos glicocorticóides na DPOC seja controversa, eles são freqüentemente utilizados na prática clínica neste grupo de pacientes (DUBOIS *et al.*, 2002; GOLDSTEIN *et al.*, 1999). Atualmente indica-se corticoterapia sistêmica durante crise de exacerbação da DPOC devido ao benefício no restabelecimento clínico e da espirometria e redução da taxa de recorrência precoce da descompensação (GOLD, 2005; SUTHERLAND *et al.*, 2004; SCHOLS *et al.*, 2001).

Porém, a administração de glicocorticóide por período prolongado pode trazer muitos efeitos adversos aos ossos (KATER, 2001).

Fraturas ocorrem em 30 a 50% dos pacientes em uso de glicocorticóide crônico dependendo da dose e duração do tratamento. O risco de fraturas é 17 vezes maior naqueles que recebem 10 mg de prednisona ou equivalente por pelo menos 90 dias, com declínio do risco após descontinuação da medicação (MAZZIOTTI, 2006).

Esquemas terapêuticos que preconizam o uso de glicocorticóides em dias alternados são tão deletérios quanto à terapia diária. DUBOIS e colaboradores (2002) demonstraram em portadores de DPOC que doses cumulativas maiores que 1000 mg de prednisolona ou equivalente são capazes de promover alterações significativas na DMO.

O uso de corticóide inalatório pode ser útil em portadores de DPOC grave (GOLD, 2005) reduzindo sintomas, exacerbações e melhorando o estado geral do paciente (SUTHERLAND *et al.*, 2004). Todavia, esta rota de administração também se associa com efeitos adversos locais, como infecções por *Cândida*, e efeitos sistêmicos, podendo potencialmente afetar a massa óssea (HUBBARD *et al.*, 2004). Nos estudos realizados por PAUNWELS e colaboradores (1999), JONES e colaboradores (2002), HALPERN e colaboradores (2004), não houve declínio na DMO em usuários de corticóide inalatório, enquanto na pesquisa realizada pelo grupo “*The Lung Health Study Research Group*” (2000) e no estudo de RICHY e colaboradores (2003) foi observada uma piora da massa óssea, demonstrando que este é ainda um tópico controverso na literatura. Em geral, as alterações nos níveis de marcadores ósseos são

menores que as que ocorrem com doses equivalentes de corticóides sistêmicos, e os efeitos deletérios na massa óssea ocorrem com doses elevadas utilizadas por períodos prolongados (GOLDSTEIN *et al.*, 1999).

### 3.4.2 Tabagismo e Massa Óssea

A fumaça do cigarro é composta em 85% por nitrogênio, oxigênio e dióxido de carbono, e os 15% restantes é composto principalmente por cádmio e nicotina (ARAUJO *et al.*, 2004). Estudos com animais mostram que a nicotina pode reduzir a calcitonina, elevar os níveis séricos do PTH e do fósforo, inibir o crescimento de osteoblastos e causar diminuição da massa, força e tamanho do osso (SYVERSEN *et al.*, 1999; IWANIEC *et al.*, 2000; IWANIEC *et al.*, 2001). O cádmio, por sua vez, suprime a síntese de colágeno e a atividade da fosfatase alcalina com diminuição tanto do tecido osteóide quanto do tecido calcificado (KAJI *et al.*, 1988).

Em humanos, o tabagismo causa redução dos níveis de calcitriol e aumento do cortisol, dehidroepiandrosterona e androstenediona. Em mulheres fumantes, há aumento da degradação hepática do estradiol e aumento do nível da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) baixando a concentração de estrogênio biologicamente ativo e acarretando irregularidade menstrual, ciclos anovulatórios, menopausa em idade mais precoce em cerca de 2 anos, redução da atividade de contraceptivos orais e da eficácia da terapia de reposição hormonal (TH) oral. Nos homens, os estudos são

contraditórios e o principal efeito do fumo parece ser a alteração na ligação da testosterona às proteínas séricas (KAPOOR *et al.*, 2005).

Vários estudos demonstraram redução da massa óssea em tabagistas (GERDHEM *et al.*, 2002; KRALL *et al.*, 1999, SZULC *et al.*, 2002, CENTENO *et al.*, 1994, CENTENO *et al.*, 1997). Uma meta-análise publicada por WARD e colaboradores (2001) mostrou ação negativa e dose dependente do fumo na massa óssea, com redução média de 10% na DMO, sendo a perda maior no fêmur. Os ex-tabagistas tiveram diminuição da massa óssea menos acentuada, enquanto nas pessoas com menos de 40 anos, a DMO estava comprometida somente em associação com tabagismo intenso. Outras meta-análises também mostraram associação entre fumo e fraturas, com maior risco em pessoas que mantêm o tabagismo e fumam em grande intensidade e risco intermediário em ex-tabagistas (LAW *et al.*, 1997; VESTERGAARD *et al.*, 2003; KANIS *et al.*, 2005).

### 3.4.3 Espirometria e Massa Óssea

A osteoporose pode ser causada pela associação de fatores de risco que podem estar presentes em portadores de DPOC. Entre estes fatores, destacam-se o tabagismo, hipogonadismo, desnutrição, deficiência de vitamina D, atividade física limitada e uso de glicocorticóides (BISKOBING, 2002). A principal complicação nestes pacientes é a fratura vertebral, causa de dor, redução da capacidade para exercício físico e piora da função pulmonar, sendo que cada vértebra torácica fraturada leva a uma diminuição de aproximadamente 9% na CVF (PAPAIONMOU *et al.*, 2003). Um estudo demonstrou



que portadores de DPOC com diagnóstico recente apresentaram 3 vezes mais risco de osteoporose e 1,6 vezes mais risco de fraturas que o grupo controle (SORIANO *et al.*, 2005).

Apesar da DPOC ser considerada uma causa secundária de osteoporose, não existe consenso sobre a indicação da densitometria nesta doença. Em artigo de revisão, BISKOBING (2002) sugere que a DMO seja avaliada em portadores de DPOC em uso de glicocorticóide sistêmico ou inalatório em dose elevada ou que possuam hipogonadismo, história de fraturas, história familiar de osteoporose ou IMC menor ou igual a 22 Kg/m<sup>2</sup>. A investigação apenas nestes casos pode limitar a estimativa do impacto da doença *per se* na alteração da massa óssea e risco de fratura.

A associação entre função pulmonar, massa óssea e fraturas não está totalmente esclarecida, uma vez que os estudos têm sido realizados com diferentes populações e metodologias, gerando alguns resultados conflitantes. RIANCHO e colaboradores (1987) e KARADAG e colaboradores (2003) não encontraram maior frequência de osteoporose ou fraturas vertebrais em portadores de DPOC. INCALZI e colaboradores (2000) descreveram o IMC menor ou igual a 22 Kg/m<sup>2</sup> como o único fator de risco para osteoporose em portadores de DPOC estável. KATSURA e colaboradores (2002) relataram maior taxa de osteoporose e fraturas vertebrais em mulheres portadoras de DPOC em comparação a asmáticas. Contudo, a DMO só foi associada a baixo IMC. KJENSLI e colaboradores (2007) também relataram menor DMO em portadores de DPOC, mas após ajuste para IMC e uso de corticóide, houve correlação somente entre a gravidade da DPOC e escore Z da coluna lombar. VRIES e

colaboradores (2005) relataram um risco aumentado de fraturas osteoporóticas somente em portadores de DPOC com doença grave.

Estudos que avaliaram pessoas da comunidade com ou sem doença pulmonar demonstraram associação entre o VEF1 e a DMO. SIN e colaboradores (2003) observaram que portadores de obstrução pulmonar moderada ou grave, de etiologia diversa, apresentaram maior risco de osteoporose. LEKAMWASAM e colaboradores (2005, 2002) encontraram associação entre DMO e obstrução pulmonar, porém nenhum paciente nestes estudos apresentou redução da massa óssea.

#### 3.4.4 Acidose respiratória, Hipercapnia, Hipoxemia e Redução da Massa Óssea

A acidose metabólica, definida como aumento da concentração de íons hidrogênio causada por redução do bicarbonato do meio extracelular, altera significativamente a massa óssea por aumentar a reabsorção e reduzir a formação óssea (DIMAL *et al.*, 2001). Por outro lado, o papel da acidose respiratória no metabolismo mineral ósseo não está bem estabelecido (BUSHINSKY *et al.* 2001).

Estudos experimentais mostram que acidose metabólica aguda causa influxo de íons hidrogênio ao osso e dissolução físico-química dos minerais com conseqüente efluxo de cálcio. A acidose respiratória aguda, por sua vez, confere proteção à massa óssea, pois o elevado nível de gás carbônico propicia deposição de apatita carbonatada. Cronicamente, na acidose metabólica ocorre inibição da formação e aumento da reabsorção óssea, decorrentes de alterações na função celular, inibição da síntese de colágeno, menor atividade da fosfatase alcalina, estímulo à produção de prostaglandina E2 e a ação de osteoclastos, o que não ocorre de forma expressiva na acidose

respiratória (BUSHINSKY *et al.*, 2001, BUSHINSKY, 2001) mesmo que o pH seja igual (SPRAGUE *et al.*, 1994).

DIMAL e colaboradores (2001), estudando pacientes com DPOC, observaram correlação entre hipercapnia, redução da massa óssea e níveis elevados de marcadores de reabsorção, sem correlação com os níveis de osteocalcina ou PTH, sugerindo que o gás carbônico possa ser deletério para o osso através de aumento da reabsorção óssea. Todavia, FUJIMOTO e colaboradores (1999) não encontraram associação entre hipercapnia e massa óssea.

Há poucos estudos com respeito à hipoxemia. FUJIMOTO e colaboradores (1999) relataram redução da massa óssea em pacientes com doença pulmonar hipoxêmicos, entretanto, sem correlação entre a  $\text{PaO}_2$  e a DMO. Por outro lado, TAKABATAKE e colaboradores (2000) descreveram correlação negativa entre os níveis de  $\text{PaO}_2$  e de  $\text{TNF}\alpha$  em portadores de DPOC, aventando a hipótese da hipoxemia causar dano ao osso através da indução da atividade do sistema de  $\text{TNF}\alpha$ .

## 4 PACIENTES E MÉTODOS

### 4.1 CASUÍSTICA

Estudo observacional, transversal, no qual foram avaliados 100 pacientes com diagnóstico clínico de DPOC e com história de tabagismo, em acompanhamento no Ambulatório de Pneumologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), no período de setembro de 2004 a setembro de 2005. Os critérios de inclusão no estudo foram idade  $\geq 25$  anos, diagnóstico clínico e espirométrico de DPOC tabágica e ausência de uso de glicocorticóide oral ou endovenoso por mais de 3 meses em dose diária superior a 5 mg de prednisona ou equivalente ou exposição à dose cumulativa de prednisolona ou equivalente  $\geq 1000$  mg ao longo da vida (DUBOIS *et al*, 2002). Foram excluídos pacientes com retardo mental, deformidades ósseas, dificuldade de locomoção, portadores de doenças ou usuários de drogas que afetam a massa óssea [insuficiência renal crônica; evidência clínica de doenças gastrointestinais; doenças reumatológicas, hipertireoidismo; *diabetes mellitus* tipo 1; história de neoplasia maligna, outras doenças osteo-metabólicas (hiperparatireoidismo primário, hipoparatireoidismo, raquitismo e osteogênese imperfeita)] e gestantes.

Dos 100 pacientes selecionados, 8 foram excluídos por não terem realizado prova de função pulmonar, 23 por não terem diagnóstico espirométrico de DPOC, 4 por terem asma desde a infância e história de tabagismo por curto período de tempo, 1 por ter câncer pulmonar, 4 por não terem realizado densitometria, 1 por não ter colhido exame laboratorial, 8 por terem usado prednisona por mais de 3 meses, 1 por ter recebido zoledronato para tratamento de osteoporose previamente a pesquisa e 1 por

ter retirado o consentimento. Assim sendo, 49 pacientes preencheram os critérios de inclusão e não apresentaram critérios de exclusão.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR (Anexo 1). O desenho do estudo foi explicado aos pacientes, os quais somente foram incluídos após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1).

#### 4.2 PROTOCOLO DO ESTUDO

Os pacientes foram convocados a comparecerem na Unidade de Metabolismo Ósseo do SEMPR onde foram submetidos a exame físico, aferição do peso e estatura, DMO e a um questionário (Anexo 2) que analisou:

- Intensidade do tabagismo, quantificada em anos-maço através da multiplicação do número médio de cigarros diários pelos anos de fumo. Cessação do tabagismo, definida como parada do hábito por tempo igual ou superior a seis meses (INCALZI *et al.*, 2000). Foi utilizada equivalência de cigarros de papel para os outros derivados de fumo [cachimbo: 1 "pitada" = 2 cigarros de papel, cigarro de palha: 1 cigarro de palha = 2 cigarros de papel, charuto: 1 charuto= 4 cigarros de papel (LOLIO *et al.*, 1993)]. Não foram computadas as formas não inalatórias de fumo;
- Informações sobre o uso de medicações como diurético tiazídico ou de alça. Foi considerado apenas o uso no momento – avaliada com a

pergunta “houve uso desta medicação no último mês?” e calculados a dose e o tempo total de administração da droga;

- Uso de corticóide inalatório (tempo, dose, tipo); classificados em dose baixa (100-400 mcg de beclometasona, 100-200 mcg de budesonida e fluticasona, 400-800 mcg de triancinolona e flunisolida), dose média (400-800 mcg de beclometasona, 200-400 mcg de budesonida, 200-500 mcg fluticasona, 800-1200 mcg de triancinolona e flunisolida), dose alta (>800 mcg de beclometasona, >400 mcg de budesonida, >500 mcg fluticasona, >1200 mcg de triancinolona e flunisolida) (SHERMAN, 1995; FRITSCHER *et al.*, 2002);
- Uso de corticóide sistêmico durante exacerbações, sendo calculada dose cumulativa ao longo da vida, multiplicando-se a dose diária (equivalente a prednisolona) pelo número de dias utilizados (WILLIAMS, 2002);
- Co-morbidades;
- História de fraturas atraumáticas (sem trauma ou na vigência de trauma com baixa energia) documentadas no prontuário, com necessidade de tratamento médico ou diagnosticadas por exame de imagem exceto as ocorridas na infância e adolescência. Não foi realizada morfometria de vértebras;
- História de etilismo, classificada em: atual (ingestão no último ano) ou passada (ingestão há mais de 1 ano), ausente, leve a moderada (até 7

unidades de álcool por semana para mulheres e até 14 unidades de álcool por semana para os homens) e alta (ingestão  $\geq 8$  unidades por semana para mulheres e  $\geq 15$  unidades para homens). Considerou-se 1 unidade de álcool: 1 lata de cerveja, 1 taça (150 ml) de vinho, 1 taça pequena (100 ml) de vinho do porto, 1 taça (70 ml) de licor, 1 dose (45 ml) de vodca, aguardente, uísque, gim, conhaque (NIAAA, 1992);

- Avaliação de atividade física: considerada regular se realizada em tempo igual ou maior a 3 horas 30 minutos por semana, incluindo-se a programada e a não programada (jardinagem, ir ao trabalho a pé, subir escadas etc) (OPAS, 2003);
- Ingestão média diária de cálcio (leite e derivados ou suplementos de cálcio). Ingestão baixa foi considerada  $< 400$ mg de cálcio/dia, ingestão média de 400 a 800 mg/dia, ingestão adequada  $\geq 800$  mg/dia) (KULAK *et al.*, 2000);
- Ingestão de cafeína: adotou-se valores da literatura americana, nos quais 1 xícara grande de café, 1 xícara grande de chá preto ou chá mate, 1 copo de refrigerante do tipo “cola” contêm 100, 47 e 40 mg de cafeína respectivamente (LLOYD *et al.*, 1997; KULAK *et al.*, 2004). A ingestão média diária foi classificada em baixa, quando  $< 200$  mg, moderada quando entre 200 a 400 mg e elevada quando  $> 400$  mg (KULAK *et al.*, 2000);

- Para mulheres, tempo de amamentação, idade da menarca e da menopausa, presença de amenorréia, realização de TH pós-menopausa

Consideramos como fatores de risco para osteoporose na amostra estudada  $IMC \leq 22 \text{ Kg/m}^2$  (INCALZI *et al.*, 2000), uso de corticóide inalatório, sedentarismo, baixa ingestão de cálcio, elevada ingestão de cafeína, etilismo intenso e história do tabagismo.

Amostras de sangue para dosagens laboratoriais foram coletadas no Laboratório Central de Análises Clínicas do HC-UFPR num intervalo de até 1 semana após a DMO. Todas as dosagens foram realizadas no Laboratório Central de Análises Clínicas do HC-UFPR conforme rotina. Amostra de sangue para as dosagens de vitamina D foram colhidas em setembro de 2005. Todas as amostras foram estocadas a  $-20^\circ \text{C}$  até a data da realização das dosagens.

#### 4.3 ESPIROMETRIA

O exame foi realizado no Laboratório de Função Pulmonar do HC-UFPR conforme recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) (PEREIRA *et al.*, 2002) com a utilização do aparelho *Survey Plus* (EUA) e do protocolo de *Knudson 76* por técnicos aprovados pela SBPT. Os pacientes foram submetidos a espirometria com e sem broncodilatador e os resultados laudados por dois pneumologistas. Os exames foram obtidos dos prontuários, sendo escolhido o mais recente caso houvesse mais de um teste. Na espirometria escolhida, utilizaram-se os melhores valores de CVF e VEF1 e da relação CVF/VEF1.



#### 4.4 DMO

A DMO foi avaliada pela medida de absorção de raio-X de dupla energia (DXA) com equipamento Hologic QDRW 1000 (*Hologic, Inc., Waltham, MA*) na Unidade de Metabolismo Ósseo do SEMPR. As regiões avaliadas foram coluna lombar e fêmur. O antebraço foi avaliado apenas na impossibilidade da análise de um dos outros locais analisados. O valor da DMO da coluna lombar foi obtido pela média das densidades nas vértebras L1 a L4. No fêmur proximal foram analisadas duas regiões distintas, o colo e o fêmur total. No antebraço foi avaliada a região do rádio 33%. Os resultados foram expressos em  $\text{g/cm}^2$  e comparados com a DMO de um grupo de 40 indivíduos sem história de tabagismo ou evidência clínica de doença pulmonar, pertencentes a um banco de dados da Unidade de Metabolismo Ósseo do SEMPR, os quais foram pareados por sexo, idade, etnia e IMC. Os resultados da DMO também foram expressos através de escores em relação a valores obtidos em indivíduos jovens (escore T) e obtidos em pessoas da mesma faixa etária (escore Z). Com relação ao escore T utilizou-se base de banco de dados de normalidade para mulheres ou homens caucasianos, sem ajuste para etnia. Para a derivação do escore T do fêmur proximal usamos a base de dados NHANES III de acordo com as recomendações da SBDens, (Posições Oficiais, 2006). Conforme determinado pela OMS, usamos valores de escore  $T \leq -2,5$  DP para definir osteoporose e entre  $-1,0$  e  $-2,5$  DP para osteopenia para mulheres pós-menopausa ou em homens com mais de 50 anos de idade. Para homens abaixo de 50 anos ou mulheres na pré-menopausa o Z escore foi preferido, definindo-se “baixa massa óssea” quando o valor foi  $\leq -2,0$  DP (HANS *et al.*, 2006).

A aquisição de todos os exames de DMO foi realizada pela mesma técnica e a análise dos resultados foi realizada pelo mesmo médico.

#### 4.5 DOSAGENS LABORATORIAIS

Os valores de referência utilizados para os exames laboratoriais foram:

- a) Exames realizados no Laboratório Central do HC-UFPR, Setor de Bioquímica, nos aparelhos ADVIA1650 (Bayer, Leverkusen, Alemanha) e Analisador de Gás Sangüíneo pH348 (Bayer, Leverkusen, Alemanha): cálcio sérico total = valor de referência (VR) 9 a 10,8 mg/dl; cálcio na urina de 24 horas=100 a 250 mg para mulheres e de 100 a 300 mg para homens; fósforo = VR 2,5 a 4,8 mg/dl; albumina = VR 3,4 a 4,8 g/dl; fosfatase alcalina = VR 64 a 300 U/L (mulheres) e 80 a 300 U/L (homens); gasometria venosa pH = VR 7,33 a 7,43 PCO<sub>2</sub> = VR 38 a 50mmHg, PO<sub>2</sub> = VR 30 a 50mmHg, bicarbonato = VR 23 a 27mmol/L.
- b) Exames realizados no Laboratório Central do HC-UFPR, Setor de Hormônios: (Quimioluminescência, DPC, Immulite 2000, Los Angeles, EUA): testosterona total plasmática: VR 262 a 1593 ng/ml; PTH *intact*: VR 12-65 pg/ml;
- c) Exame realizado no laboratório Central de Radioimunoensaio de São Paulo (CRIESP): 25OH vitamina D (RIE, DiaSorin, Minnesota, EUA), com limite de detecção de 1,5 ng/ml e variação intra-ensaio menor que 12,5% para faixas de detecção entre 8,6 e 49 ng/ml. Consideramos como deficiência de vitamina D

níveis < 10 ng/ml, insuficiência de vitamina D valores entre 10 e 20 ng/mL e hipovitaminose D valores < 40 ng/ml (McKENNA *et al.*, 1998).

#### 4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis selecionadas para análise estatística foram inicialmente submetidas aos testes de Shapiro-Wilk e de Kolmogorov-Smirnov, os quais verificaram a suposição de distribuição simétrica (normal) das mesmas. As variáveis contínuas de distribuição simétrica são apresentadas como média  $\pm$  DP, enquanto as variáveis de distribuição assimétrica são apresentadas como mediana, valores mínimo e máximo.

Para comparação de médias de amostras independentes foi aplicado o teste *t* de Student ou testes não paramétricos. O pressuposto de homogeneidade das variâncias entre os grupos comparados foi avaliado utilizando-se o teste de Levene. Para comparação da distribuição de frequências entre os níveis de uma variável não contínua foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson. Os coeficientes de correlação de Pearson e Spearman foram calculados para avaliar a associação entre variáveis contínuas de distribuição simétrica e assimétrica, respectivamente.

Análises de regressão linear múltipla foram realizadas utilizando-se a técnica de *Backward Stepwise*, escolhendo-se 5 variáveis independentes (peso, vitamina D, corticóide inalatório, tabagismo atual e VEF1) que poderiam influenciar a DMO (variável dependente) (ALTMAN, 1995).

Para todas as análises, foram utilizados testes bicaudais, com nível de significância mínima de 5%.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Foram estudados 49 pacientes (21 homens e 28 mulheres; idade de  $65,4 \pm 9,2$  anos; IMC de  $25,8 \pm 5,3$  Kg/m<sup>2</sup>; 45 caucasianos e 4 afro-descendentes). Todas as mulheres estavam na pós-menopausa e nenhuma estava em TH no momento do estudo.

Não houve diferença significativa entre os sexos analisando as características clínicas, exceto com relação ao peso e estatura (Tabela 1).

**TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

| Características           | Total<br>n = 49 | Homens<br>n = 21 | Mulheres<br>n = 28 |
|---------------------------|-----------------|------------------|--------------------|
| Idade (anos)              | $65,4 \pm 9,2$  | $64,9 \pm 11,7$  | $65,8 \pm 6,8$     |
| Peso (Kg)                 | $67,7 \pm 16,2$ | $74,0 \pm 14,0$  | $62,9 \pm 16,3^a$  |
| Estatura (m)              | $1,61 \pm 0,10$ | $1,70 \pm 0,06$  | $1,55 \pm 0,06^b$  |
| IMC (Kg/m <sup>2</sup> )  | $25,8 \pm 5,3$  | $25,6 \pm 7,7$   | $26,1 \pm 5,9$     |
| Idade da menarca (anos)   |                 |                  | $13,2 \pm 1,5$     |
| Idade da menopausa (anos) |                 |                  | $48,8 \pm 2,8$     |

<sup>a</sup> p<0,05 vs homens; <sup>b</sup> p<0,01 vs homens

## 5.2 METABOLISMO MINERAL ÓSSEO

A média do cálcio total corrigido pela albumina foi de  $8,7 \pm 0,7$  mg/dL, não sendo observada diferença entre os sexos. A média do fósforo foi de  $3,4 \pm 0,5$  mg/dL sendo que as mulheres apresentaram média significativamente maior que os homens (Tabela 2). A fosfatase alcalina média foi de  $183,90 \pm 54,85$  U/L, sem diferença entre os sexos e com valores acima do limite de referência em 2 pacientes. A mediana da calciúria foi de 114,5 mg/24h (18,5 - 309,5 mg/24h) sem diferença entre os sexos (Tabela 2). Dos participantes do sexo masculino, nenhum apresentou níveis de testosterona compatíveis com hipogonadismo.

O nível médio do PTH sérico foi de  $86,5 \pm 36,7$  pg/mL, com médias similares nos homens e nas mulheres. Trinta e três (67%) pacientes apresentaram níveis de PTH acima do limite de referência. Encontramos correlação inversa entre os valores de PTH e calcemia ( $R=-0,35$ ,  $p=0,01$ ). Não encontramos correlação entre PTH e DMO ou com a calciúria de 24 horas.

A média de vitamina D foi de  $20,8 \pm 0,9$  ng/mL. Nenhum paciente apresentou nível de vitamina D normal ( $> 40$  ng/mL), sendo que 28,6% apresentaram insuficiência e 6% deficiência de vitamina D. Não houve diferença entre os sexos (Tabela 2).

Os níveis séricos de vitamina D correlacionaram-se diretamente com a saturação de oxigênio ( $R=0,36$ ,  $p=0,01$ ) (Figura 1), sendo que a média de vitamina D nos pacientes com saturação de oxigênio  $\geq 88\%$  foi maior quando comparada aos com saturação  $< 88\%$  ( $22,1 \pm 5,1$  ng/mL vs  $14,5 \pm 7,1$  ng/mL,  $p=0,01$ ) (Figura 2).

Observamos também correlação direta entre a vitamina D e a calciúria de 24 horas ( $R=0,35$ ,  $p=0,035$ ), mas não com níveis de PTH ou de calcemia.

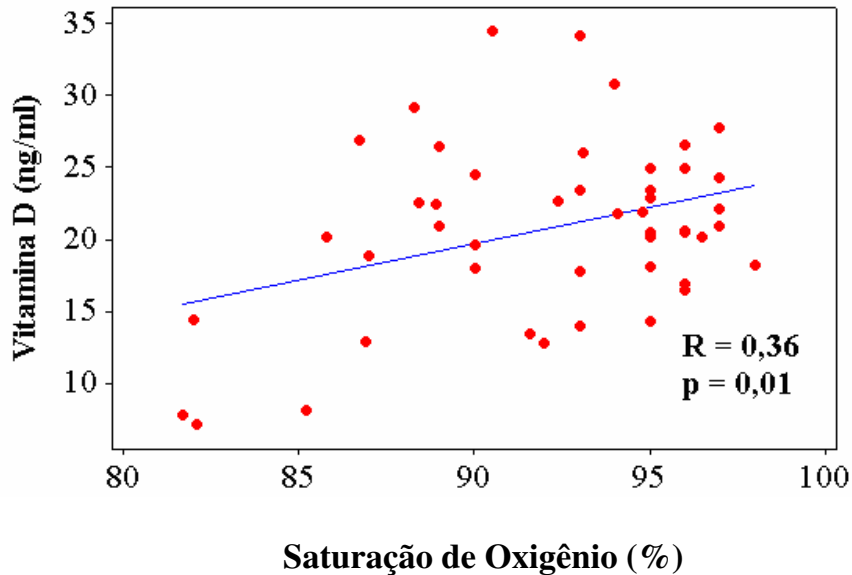
**TABELA 2 – METABOLISMO MINERAL ÓSSEO DOS PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

|                          | Total                | Homens               | Mulheres               |
|--------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|
| Exame                    | n = 49               | N = 21               | n = 28                 |
| Cálcio (mg/dL)           | 8,5 (7,0 - 10,7)     | 8,6 (7,0 - 9,8)      | 8,5 (7,7 - 10,7)       |
| PTH (pg/mL)              | 86,5 ± 36,7          | 84,8 ± 30,8          | 87,7 ± 41,1            |
| Fósforo (mg/dl)          | 3,4 ± 0,5            | 3,0 ± 0,5            | 3,5 ± 0,4 <sup>a</sup> |
| Calciúria 24 horas (mg)  | 114,5 (18,5 - 309,5) | 113,5 (20,2 - 309,5) | 93,8 (18,5 - 298,0)    |
| Fosfatase alcalina (U/L) | 183,9 ± 54,8         | 171,3 ± 48,6         | 193,4 ± 58,1           |
| Albumina (g/dL)          | 4,7 ± 0,6            | 4,6 ± 0,6            | 4,7 ± 0,7              |
| Vitamina D (ng/mL)       | 20,8 ± 0,9           | 20,9 ± 5,6           | 20,6 ± 6,5             |

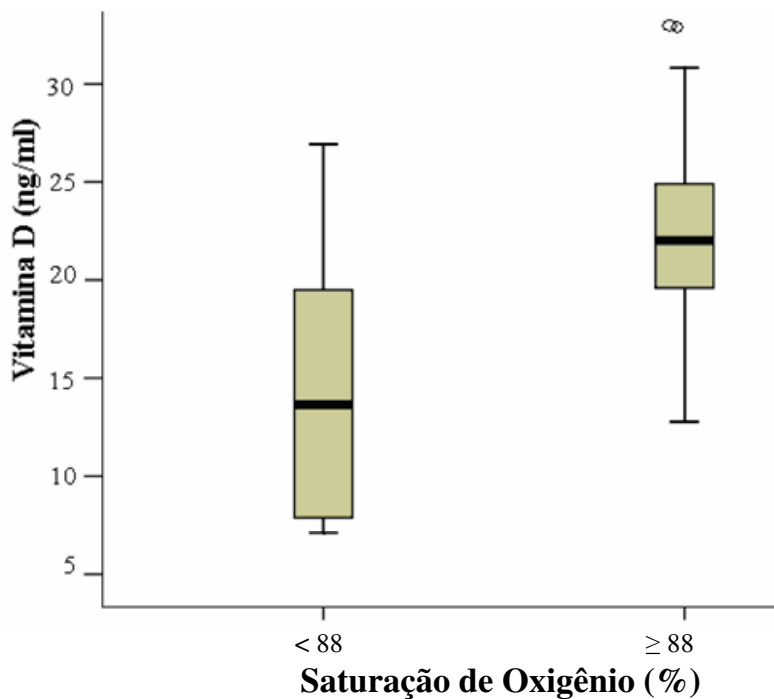
Valores são média ± DP ou mediana (mínimo - máximo)

<sup>a</sup> $p<0,05$  vs homens

**FIGURA 1 – CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO NOS PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**



**FIGURA 2 - NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D DE ACORDO COM A SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO NOS PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**



\*  $p = 0,01$  vs Saturação de Oxigênio < 88 %

### 5.3 AVALIAÇÃO DA SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO E GASOMETRIA

A mediana da saturação de oxigênio foi de 93% (82 - 98%). Na gasometria venosa, a média do PCO<sub>2</sub> foi de 47,2 ± 6,3 mmHg; a média do pH foi de 7,38 ± 0,04 e a mediana do bicarbonato foi de 27,7 mmol/L (21 - 34,7 mmol/L). Não houve diferenças entre as médias destes exames entre homens e mulheres, exceto com relação ao pH, cujo valor foi inferior no sexo masculino (Tabela 3).

**TABELA 3 – GASOMETRIA VENOSA E SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO NOS PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

| Exame                     | Total<br>N = 49  | Homens<br>N = 21   | Mulheres<br>n = 28       |
|---------------------------|------------------|--------------------|--------------------------|
| Saturação de oxigênio (%) | 93 (82 - 98)     | 93 (82 - 98)       | 93 (82 - 97)             |
| PCO <sub>2</sub> (mmHg)   | 47,2 ± 6,3       | 48,8 ± 6,4         | 46 ± 6,2                 |
| pH                        | 7,38 ± 0,04      | 7,36 ± 0,04        | 7,39 ± 0,04 <sup>a</sup> |
| Bicarbonato (mmol/L)      | 27,7 (21,0-34,7) | 27,6 (21,0 - 33,9) | 27,9 (23,4 - 34,7)       |

Valores são média ± DP ou mediana (mínimo - máximo)

<sup>a</sup> p<0,05 vs homens

### 5.4 DMO

A DMO foi normal em 6 pacientes (12,2%; 5 homens e 1 mulher), sendo que baixa massa óssea foi observada em 43 pacientes (87,7%; 16 homens e 27 mulheres) e osteoporose em 25 pacientes (51%; 5 homens e 20 mulheres). A média da DMO foi de



0,794 ± 0,169 g/cm<sup>2</sup> na coluna lombar, 0,784 ± 0,165 g/cm<sup>2</sup> no fêmur total e 0,704 ± 0,143 g/cm<sup>2</sup> no colo do fêmur. Estes valores foram significativamente menores em comparação ao grupo sem DPOC, exceto o colo do fêmur nos homens (Tabela 4). A Tabela 5 descreve a distribuição de pacientes de acordo com o escore T nos diferentes sítios avaliados.

**TABELA 4 – DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO) DOS PACIENTES COM E SEM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

| DMO<br>(g/cm <sup>2</sup> ) | Total                    |             | Homens                   |             | Mulheres                 |             |
|-----------------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------|
|                             | DPOC                     | Sem DPOC    | DPOC                     | Sem DPOC    | DPOC                     | Sem DPOC    |
| Coluna lombar               | 0,794±0,169 <sup>a</sup> | 0,997±0,113 | 0,901±0,149 <sup>a</sup> | 1,054±0,115 | 0,712±0,136 <sup>a</sup> | 0,963±0,093 |
| Fêmur total                 | 0,784±0,165 <sup>a</sup> | 0,913±0,115 | 0,893±0,142 <sup>a</sup> | 0,989±0,080 | 0,702±0,132 <sup>a</sup> | 0,861±0,112 |
| Colo do fêmur               | 0,704±0,143 <sup>a</sup> | 0,804±0,093 | 0,800±0,127              | 0,846±0,070 | 0,632±0,109 <sup>a</sup> | 0,778±0,102 |

<sup>a</sup> p < 0,01 vs sem DPOC

**TABELA 5 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

| Local da DMO  | Número de pacientes de acordo com escore T |           |        |
|---------------|--------------------------------------------|-----------|--------|
|               | ≥-1                                        | -1 a -2,5 | ≤ -2,5 |
| Coluna lombar | 6                                          | 14        | 25     |
| Fêmur total   | 9                                          | 26        | 14     |
| Colo do fêmur | 13                                         | 29        | 7      |
| Rádio 33%     | 0                                          | 3         | 0      |

## 5.5 ESPIROMETRIA

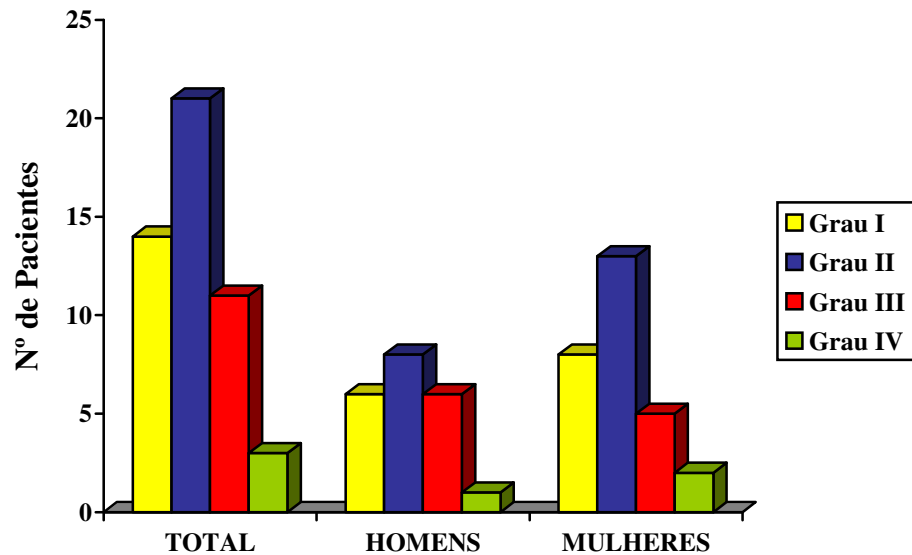
O VEF1 (porcentagem do previsto) foi de  $64,9 \pm 26,6\%$  e o VEF1 obtido apresentou mediana de 1,3 L (0,3 - 3,8 L). A mediana da CVF obtida foi de 2,4 L (1,0 - 6,2 L) e a CVF (porcentagem do previsto) foi de  $93,1 \pm 26,1\%$ . A relação VEF1/CVF foi de  $53 \pm 11,4\%$ . A distribuição dos pacientes de acordo com o estadiamento da DPOC foi: grau I, 14 (28,6%; 6 homens e 8 mulheres); grau II, 21 (43%; 8 homens e 13 mulheres); grau III, 11 (22,4%; 6 homens e 5 mulheres) e grau IV, 3 (6 %; 1 homem e 2 mulheres) (Figura 3).

Não houve diferença entre os estágios de DPOC quanto ao sexo, sedentarismo, IMC, idade, tempo de DPOC, história de tabagismo, DMO, etilismo e  $PCO_2$ . Houve tendência a menor saturação nos portadores de DPOC grau III e IV (grau I: 93,9%; grau II: 93,2%; grau III: 89,8 % e grau IV: 86,7%). A distribuição da DMO de acordo com o estágio da DPOC está apresentada na Figura 4.

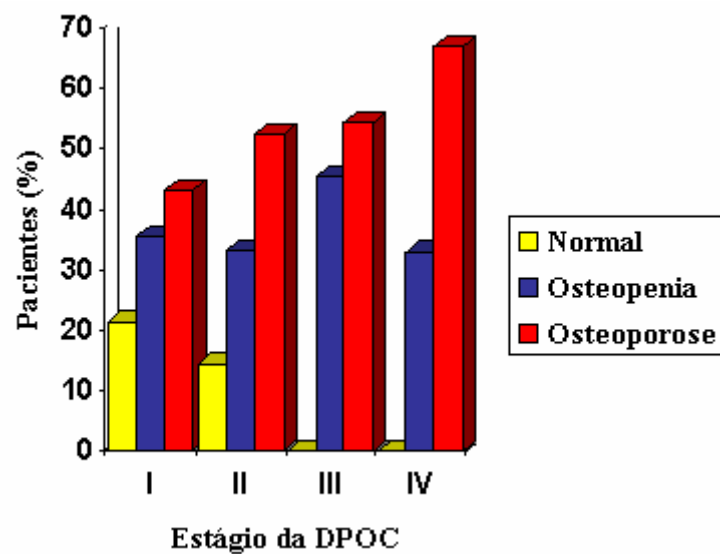
Houve correlação entre o VEF1 obtido e a DMO em todos os sítios avaliados [coluna lombar vs VEF1 ( $R=0,38$ ;  $p=0,01$ ); colo do fêmur vs VEF1 ( $R=0,40$ ;  $p>0,01$ ); fêmur total vs VEF1 ( $R=0,36$ ;  $p=0,01$ )] (Figura 5). Após ajuste para o peso e com exclusão dos pacientes nos extremos de idade, as correlações se mantiveram.

Com relação aos parâmetros bioquímicos, a VEF1 somente se correlacionou com a calciúria de 24 horas ( $R=0,35$ ,  $p=0,01$ ).

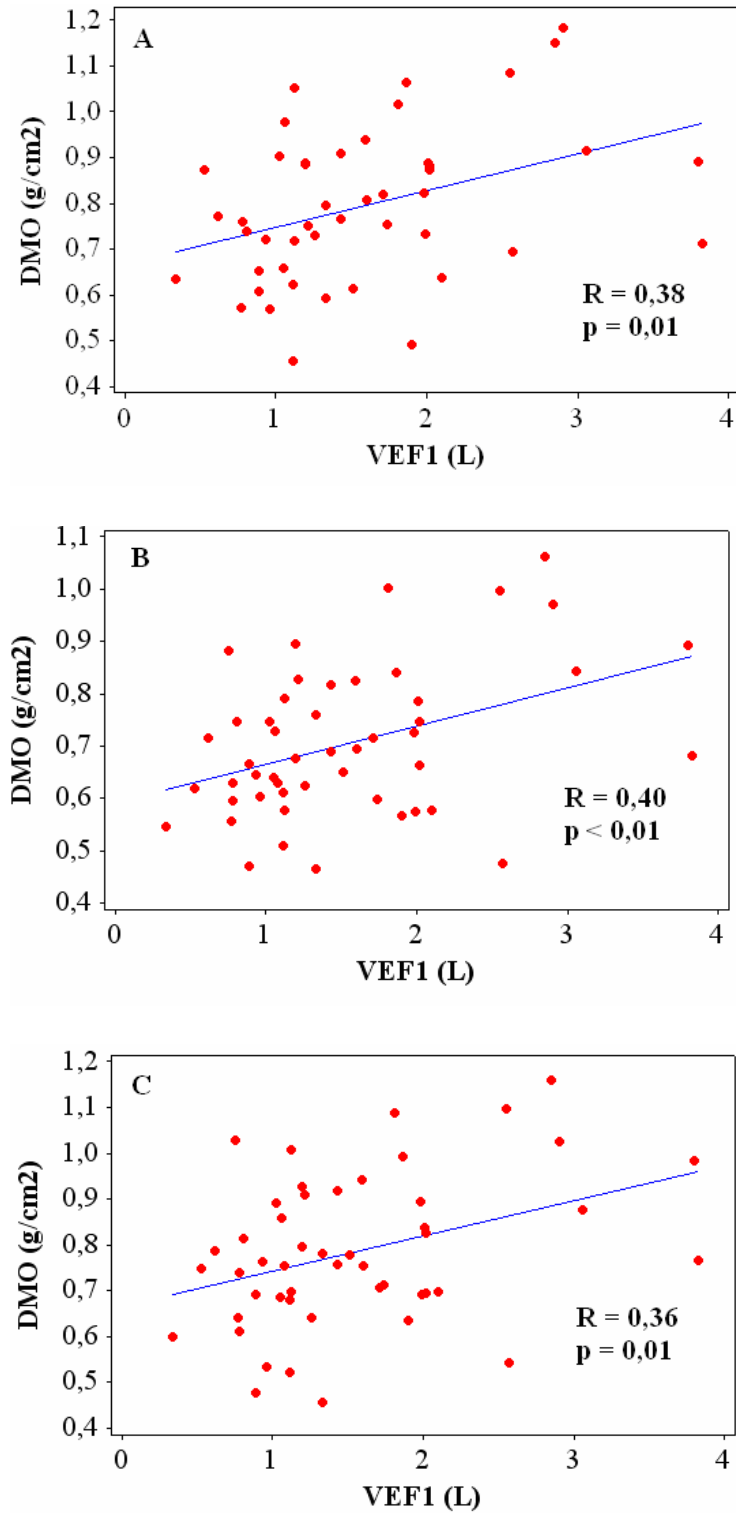
**FIGURA 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DO GOLD**



**FIGURA 4 - CLASSIFICAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA CONFORME O ESTÁGIO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)**



**FIGURA 5 - CORRELAÇÕES ENTRE VEF1 E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO) NA COLUNA LOMBAR (A), COLO DO FÊMUR (B) E FÊMUR TOTAL (C) NOS PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**



## 5.6 SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO, pH E PCO<sub>2</sub>.

Não houve correlação entre saturação de oxigênio e níveis de PTH, assim como não encontramos correlação entre saturação de oxigênio e DMO. Não encontramos relação entre pH ou PCO<sub>2</sub> e DMO bem como não evidenciamos associação entre pH ou PCO<sub>2</sub> e vitamina D.

## 5.7 FATORES DE RISCO PARA OSTEOPOROSE

### 5.7.1 Tabagismo

Dezesseis pacientes (32,6%) eram tabagistas e o restante era ex-tabagista com a mediana do tempo sem fumo de 72 meses (7 - 396 meses). A intensidade do tabagismo foi de  $54,5 \pm 33,5$  anos-maço, sendo maior nos homens e nos pacientes com saturação de oxigênio <88% (Tabela 6). Não encontramos correlação entre intensidade do tabagismo e DMO ou entre tempo sem fumo e DMO. Não houve diferença entre as médias de DMO, vitamina D, PTH ou calcemia entre tabagistas e ex-tabagistas. Da mesma forma, não houve diferença entre as médias da DMO, vitamina D, PTH ou calcemia com relação à intensidade do tabagismo ou tempo de cessação do tabagismo.

**TABELA 6 - FATORES DE RISCO PARA OSTEOPOROSE NOS PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

|                                         | Total        | Homens        | Mulheres                 |
|-----------------------------------------|--------------|---------------|--------------------------|
|                                         | n = 49       | n = 21        | n = 28                   |
| Tabagismo atual                         | 16 (32,6%)   | 6 (28,6%)     | 10 (37,7%)               |
| Intensidade do fumo (anos-maço)         | 54,5 ± 33,5  | 65,9 ± 36,6   | 46,4 ± 29,1 <sup>a</sup> |
| Tempo sem fumo (meses)                  | 72 (7 – 396) | 60 (10 – 396) | 7 (10 – 300)             |
| IMC ≤ 22 (Kg/m <sup>2</sup> )           | 12 (24,5%)   | 5 (24%)       | 7 (25%)                  |
| Sedentarismo                            | 31 (63%)     | 12 (57,14%)   | 19 (67,9%)               |
| Alta ingestão de cafeína (> 400 mg/dia) | 11 (22 %)    | 4 (19%)       | 7 (28%)                  |
| Ingestão de cálcio (< 400 mg/dia)       | 28 (57%)     | 12 (57,1%)    | 16 (57,1%)               |
| Etilismo intenso                        | 14 (28%)     | 10 (47%)      | 4 (14,2%) <sup>a</sup>   |
| História de corticóide inalatório       | 25 (51%)     | 10 (47,6%)    | 15 (53,6%)               |

<sup>a</sup>p<0,05 vs homens

### 5.7.2 IMC e Peso

Doze pessoas (24,5%; 5 homens e 7 mulheres) apresentaram IMC ≤ 22 Kg/m<sup>2</sup> (Tabela 4). Houve associação entre IMC e DMO em todos os locais avaliados [IMC vs coluna (R=0,48; p<0,01); IMC vs colo do fêmur (R=0,37; p=0,01); IMC vs fêmur total (R=0,44; p<0,01)]. Os pacientes com IMC ≤ 22 Kg/m<sup>2</sup> apresentaram menor DMO em comparação com aqueles com IMC > 22 Kg/m<sup>2</sup> (coluna: 0,677 ± 0,174 g/cm<sup>2</sup> vs 0,836 ± 0,148 g/cm<sup>2</sup>, p<0,01; fêmur total: 0,657 ± 0,147 g/cm<sup>2</sup> vs 0,825±0,150 g/cm<sup>2</sup>, p<0,01, colo do fêmur: 0,604 ± 0,111 g/cm<sup>2</sup> vs 0,737 ± 0,139 g/cm<sup>2</sup>, p<0,01).

Encontramos correlação entre peso e DMO nos sítios avaliados [peso vs coluna ( $R=0,56$ ;  $p<0,01$ ); peso vs colo do fêmur ( $R=0,51$ ;  $p=0,01$ ); peso vs fêmur total ( $R=0,55$ ;  $p<0,01$ )] (Figura 6).

### 5.7.3 Sedentarismo

Trinta e uma pessoas (63%; 12 homens e 19 mulheres) eram sedentárias, sem diferença entre os sexos (Tabela 6). Não encontramos diferença com relação a DMO, vitamina D ou função pulmonar entre os pacientes sedentários e os ativos.

### 5.7.4 Ingestão de cafeína e cálcio

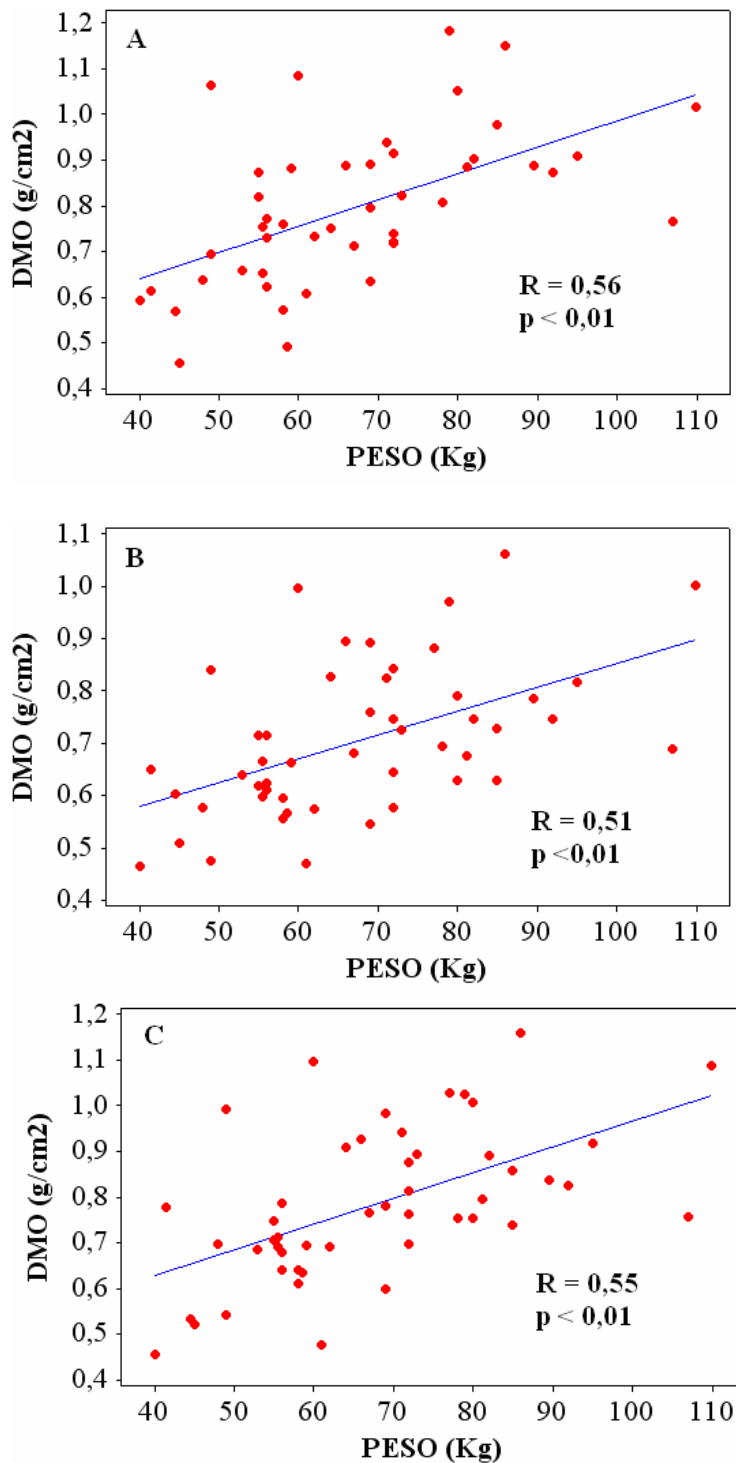
Vinte e oito pacientes (57%; 12 homens e 16 mulheres) relataram baixa ingestão de cálcio, ao passo que 11 pacientes (22%, 4 homens e 7 mulheres) relataram alta ingestão de cafeína, sem haver diferença entre os sexos (Tabela 6). Não houve diferença entre as médias de DMO ou do nível de vitamina D com relação à ingestão de cafeína ou cálcio.

### 5.7.5 Etilismo

Quatro pessoas (8%; 3 homens e 1 mulher) relataram elevada ingestão de bebidas alcoólicas atualmente e 10 (20%; 7 homens e 3 mulheres) relataram elevada ingestão no passado, com maior intensidade nos homens (Tabela 6).

Não encontramos diferença com relação a DMO ou vitamina D entre abstêmios, etilistas ou ex-etilistas.

**FIGURA 6 - CORRELAÇÕES ENTRE PESO CORPORAL E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO) EM COLUNA LOMBAR (A), COLO DO FÊMUR (B) E FÊMUR TOTAL (C) NOS PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**





### 5.7.6 Uso de corticóide

Vinte e cinco pacientes (51%) utilizaram corticóide inalatório: 9 pacientes utilizaram corticóide inalatório em dose alta por um tempo de  $1,4 \pm 1,2$  anos, 13 usaram em dose média por uma mediana de 0,4 ano (0,08 a 5 anos) e 3 usaram em dose baixa por uma mediana de 0,3 ano (0,08 a 1,5 ano) (Tabela 6). Treze (26,5%) pacientes fizeram uso de glicocorticóide sistêmico durante exacerbação da doença, com a média da “dose cumulativa ao longo da vida equivalente a prednisolona” de  $398,3 \pm 265,4$  mg.

Não houve diferença entre as médias de DMO ou de vitamina D quando dividimos os pacientes que usaram em algum momento corticóide inalatório ou sistêmico em comparação aos que nunca usaram.

Apenas 10 pacientes tiveram 1 fator de risco para osteoporose enquanto os demais tiveram 2 ou mais fatores de risco.

## 5.8 HISTÓRIA DE FRATURAS ATRAUMÁTICAS

Onze pacientes (22,4%) relataram antecedentes de fraturas atraumáticas. Destes, 10 (90,9%) eram mulheres e apenas 1 (9,1%) homem, sendo que 3 pacientes relataram mais de uma fratura. Os principais locais acometidos por fraturas foram antebraço (6), coluna (3), costelas (2), perna (2) e pé (2).

Houve diferença entre os grupos com e sem história de fraturas atraumáticas quanto ao sexo ( $p=0,03$ ) e quanto a DMO, que foi menor nos pacientes com história de fraturas (coluna:  $0,827 \pm 0,166$  g/cm<sup>2</sup> vs  $0,691 \pm 0,138$  g/cm<sup>2</sup>,  $p=0,01$ ; fêmur total:

$0,817 \pm 0,162 \text{ g/cm}^2$  vs  $0,669 \pm 0,125 \text{ g/cm}^2$ ,  $p=0,01$ ; colo do fêmur:  $0,732 \pm 0,143 \text{ g/cm}^2$  vs  $0,608 \pm 0,100 \text{ g/cm}^2$ ,  $p=0,01$ ), não havendo diferença entre as demais variáveis.

## 5.9 ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DOS FATORES DE RISCO NA DMO DOS PACIENTES COM DPOC

Para a regressão linear múltipla analisando fatores determinantes na DMO foram testadas as variáveis peso, vitamina D, corticóide inalatório, tabagismo atual e VEF1 (Tabela 7). Na regressão múltipla para DMO de coluna, fêmur total e colo do fêmur as variáveis incluídas no modelo foram: peso e VEF1. Juntas elas explicaram 40,2% da variabilidade da DMO de coluna lombar, 39,5% da DMO do colo do fêmur e 40,7% do fêmur total. A redução de 1L no VEF1 correspondeu a uma redução em cerca de  $0,066 \text{ g/cm}^2$  na DMO dos 3 sítios (Tabela 7).

**TABELA 7 – REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA PARA ANÁLISE DE FATORES DETERMINANTES DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO) EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

| Variável                     | B     | SE    | P     |
|------------------------------|-------|-------|-------|
| <b>COLUNA LOMBAR</b>         |       |       |       |
| Peso                         | 0,005 | 0,001 | <0,01 |
| VEF1                         | 0,065 | 0,025 | 0,01  |
| R <sup>2</sup> para o modelo | 0,402 |       |       |
| <b>COLO DO FÊMUR</b>         |       |       |       |
| Peso                         | 0,004 | 0,001 | <0,01 |
| VEF1                         | 0,066 | 0,020 | <0,01 |
| R <sup>2</sup> para o modelo | 0,395 |       |       |
| <b>DMO FÊMUR TOTAL</b>       |       |       |       |
| Peso                         | 0,005 | 0,001 | <0,01 |
| VEF1                         | 0,067 | 0,024 | <0,01 |
| R <sup>2</sup> para o modelo | 0,407 |       |       |

B = coeficiente de regressão (quando considerado no modelo de regressão múltipla)

SE = erro padrão de B

R<sup>2</sup> = coeficiente de determinação

## 6 DISCUSSÃO

A prevalência de osteoporose em nosso estudo com portadores de DPOC foi de 51%, um valor semelhante ao encontrado por outros autores (KATSURA *et al.*, 2002; INCALZI *et al.*, 2000; JORGENSEN *et al.*, 2007). Por outro lado, KARADAG e colaboradores (2003) descreveram osteoporose de coluna em 35% e de fêmur em 10% dos pacientes avaliados, não havendo diferença em comparação ao grupo controle, concluindo que pacientes com DPOC leve ou moderada não teriam indicação para avaliação rotineira da massa óssea. Esta conclusão entretanto, é criticável, uma vez que na referida pesquisa foram estudados somente 28 pacientes do sexo masculino. Em nossa casuística, a maioria dos pacientes foi classificada como tendo DPOC leve a moderado, e mesmo assim metade apresentava osteoporose. Esta prevalência pode variar significativamente na dependência da gravidade da doença e do uso associado de corticóide. FORLI e colaboradores (2004) relataram DMO alterada em 90% dos pacientes, numa população de candidatos a transplante pulmonar com doenças pulmonares de etiologias variadas e com uso contínuo de corticóide sistêmico.

No presente estudo, procuramos retirar a influência bem estabelecida do uso crônico de corticóide sistêmico sobre a massa óssea (GOLDSTEIN *et al.*, 1999). A maior parte dos estudos prévios não tem excluído pacientes em uso crônico de corticóide para o tratamento da DPOC, gerando dúvidas sobre o real efeito das alterações obstrutivas próprias da doença sobre a massa óssea (INCALZI *et al.*, 2000; LEKAMWASAM *et al.*, 2005; LEKAMWASAM *et al.*, 2002 VRIES, *et al.*, 2005 KJENSLI *et al.*, 2006).

O estudo de DUBOIS e colaboradores (2002) avaliou o uso de corticóide em diferentes regimes em portadores de DPOC e demonstrou menor massa óssea naqueles que tiveram dose cumulativa maior que 1000 mg de prednisolona ou equivalente, mesmo em esquema não contínuo. Esta dose foi utilizada como critério de exclusão no nosso estudo para evitarmos a interferência do uso de corticóide sistêmico na nossa análise. No nosso grupo, 13 (26,5%) pacientes receberam corticóide sistêmico intermitente, com dose média cumulativa de 398 mg. Não encontramos nenhuma diferença entre a DMO dos pacientes que nunca utilizaram corticóide e a dos que utilizaram em algum momento. Similarmente, o uso de corticóide inalatório não esteve associado com diferenças da DMO em nossos pacientes, coincidente com achados publicados em outros estudos (PAUNWELS *et al.*, 1999; JONES *et al.*, 2002; HALPERN *et al.*, 2004; ELMSTAHL *et al.*, 2006). Contudo, o uso de corticóide inalatório deve ser sempre cuidadosamente avaliado uma vez que alguns dados sugerem que o uso de doses moderadas a altas e por tempo superior a 2,5 anos possa provocar alterações da massa óssea (*THE LUNG HEALTH STUDY RESEARCH GROUP*, 2000; RICHY *et al.*, 2003).

Estudos populacionais têm encontrado correlação entre obstrução pulmonar e DMO, sugerindo uma possível relação de causa e efeito entre estes fatores (LEKAMWASAM *et al.*; 2002; LEKAMWASAM *et al.*; 2005; SIN *et al.*; 2003). Em concordância com estes achados, encontramos uma correlação direta entre a DMO em todos os sítios analisados e a obstrução pulmonar avaliada pelo VEF1. A análise de regressão sugere que esta correlação seja independente de outros fatores que poderiam

interferir com a DMO nestes pacientes. No estudo de KARADAG e colaboradores (2003) foi encontrada associação apenas entre a DMO de coluna e a VEF1/CVF. Outros estudos, todavia, não têm conseguido demonstrar associação entre DMO e função pulmonar, o que pode ser devido a diferenças nas populações estudadas, métodos empregados e gravidade da doença (RIANCHO *et al.*, 1987; KJENSLI *et al.*, 2007; JORGENSEN *et al.*, 2007; KATSURA *et al.*, 2002; INCALZI *et al.*, 2000).

Desnutrição é comumente destacada como um fator de risco para osteoporose e fraturas em portadores de DPOC (BISKOBING, 2002). A perda de peso acompanha a progressão da DPOC devido a menor ingestão calórica e hipercatabolismo pela inflamação sistêmica, o que leva à incapacidade para o exercício e imobilidade (FORLI *et al.*, 2004; INCALZI *et al.*, 2000; BOLTON *et al.*, 2004). Em nosso estudo, os pacientes com  $IMC \leq 22 \text{ Kg/m}^2$  apresentaram DMO menor em comparação àqueles com  $IMC > 22 \text{ Kg/m}^2$  e encontramos associação entre peso corporal, IMC e DMO, em concordância com achados de outros estudos (FORLI *et al.*, 2004; INCALZI *et al.*, 2000; KATSURA *et al.*, 2002; TSCHOPP *et al.*, 2002; VRIES *et al.*, 2005). Nossos dados confirmam que baixo peso é um fator de risco importante para redução da DMO em portadores de DPOC sem uso de corticóide, e em associação com o grau de obstrução pulmonar, pode explicar até 40% da variabilidade da massa óssea nestes pacientes.

Um achado intrigante do nosso estudo foi o encontro de níveis de vitamina D compatíveis com hipovitaminose D em toda a amostra, composta por pacientes residentes em Curitiba e arredores (latitude 24-26° Sul). Encontramos 28,6% de

insuficiência e 6% deficiência de vitamina D, com 67% dos casos apresentando hiperparatireoidismo secundário. Nosso percentual de insuficiência de vitamina D foi bastante similar ao de 24% encontrado em mulheres na pós-menopausa em Recife (12° Sul) (BANDEIRA *et al.*, 2006), porém mais baixo do que 15,4% de deficiência e 41,9% de insuficiência de vitamina D relatada em idosos da comunidade na cidade de São Paulo (23° 34' sul) (SARAIVA *et al.*, 2005), possivelmente por nossos pacientes serem mais jovens do que a população paulistana. No entanto, quando avaliamos as médias de vitamina D entre os diferentes estudos com DPOC sem uso contínuo de corticóide, os valores são muito semelhantes ao obtido em nossa pesquisa (KATSURA *et al.*, 2002, RIANCHO *et al.*, 1987; DIMAI *et al.*, 2001).

Um aspecto relevante no nosso estudo foi a observação de uma correlação positiva entre a saturação de oxigênio e a vitamina D, sendo que os pacientes com saturação de oxigênio < 88% apresentaram níveis significativamente mais baixos de vitamina D do que aqueles com saturação  $\geq$  88%. Este nível de saturação, no repouso, além de indicar a gravidade da doença, coincide com o valor para prescrição de oxigenioterapia pela maioria dos protocolos de pneumologia (PETTY, 1998; SUTHERLAND *et al.*, 2004). Esta associação não foi demonstrada em outros estudos (DONOVAN *et al.*, 1998; DIMAI *et al.*, 2001; FORLI *et al.*, 2004) e não significa necessariamente uma relação de causalidade, podendo ser decorrente de uma terceira variável, como a baixa exposição solar e maior sedentarismo que ocorrem nos doentes mais graves. Na população geral, BLACK e colaboradores (2005) encontraram uma associação independente entre vitamina D e VEF1, que se manteve mesmo quando eles

compararam portadores de DPOC com pessoas sem a doença. Deste modo, os níveis de vitamina D podem ser um indicador de gravidade em doentes crônicos, e nosso estudo indica que a suplementação de vitamina D pode ser importante em pacientes com DPOC, especialmente naqueles com hipoxemia.

Assim como em outras séries, não conseguimos encontrar uma relação importante da história, intensidade e tempo de cessação do tabagismo com alterações da massa óssea (RIANCHO *et al.*, 1987; KATSURA *et al.*, 2002; LEKAMWASAM *et al.*, 2002; KARADAG *et al.*, 2003; LEKAMWASAM *et al.*, 2005; JORGENSEN *et al.*, 2007; KJENSLI *et al.*, 2007). Contrariamente, pesquisas na população geral, grandes casuísticas e meta-análises mostram claramente o malefício do cigarro ao osso (CENTENO *et al.*, 1994; LAW *et al.*, 1997; KRALL *et al.*, 1999; WARD *et al.*, 2001; GERDHEM *et al.*, 2002; SZULC *et al.*, 2002). Possíveis explicações para estas divergências incluem tamanho das amostras, os desenhos dos estudos e os métodos de avaliação da história do fumo, quantificando somente em anos-maço (JORGENSEN *et al.*, 2007) ou apenas dividindo os pacientes em tabagistas e ex-tabagistas, o que pode ser inadequado para a detecção do efeito do fumo (LEKAMWASAM *et al.*, 2005; LEKAMWASAM *et al.*, 2002). Igualmente, não encontramos correlação entre vitamina D e tabagismo, ao passo que menores níveis de vitamina D foram previamente relatados em pacientes com tabagismo intenso e em fumantes atuais em pesquisas populacionais (BLACK *et al.*, 2005; SKULC *et al.*, 2002).

História de fraturas atraumáticas foi relatada por 22,5% dos nossos pacientes, mas não houve diferença entre o grupo com e sem fratura com relação aos fatores de



risco. O desenho do nosso estudo não incluiu a realização da morfometria de vértebras, e desta maneira, baseado apenas em dados de história clínica, nossos dados provavelmente subestimaram a prevalência de fraturas. Entretanto, os estudos não tem sido unânimes em apontar um aumento de fraturas em pacientes com DPOC. RIANCHO e colaboradores (1987) e KARADAG e colaboradores (2003) não relataram maior risco de fraturas em portadores de DPOC. PAPAIOANNOU e colaboradores (2003) encontraram uma prevalência de fratura vertebral semelhante entre grupos com e sem DPOC, porém os portadores de DPOC tiveram um risco mais elevado de fraturas vertebrais graves (OR=3,75). VRIES e colaboradores (2005) descreveram maior risco de fraturas em DPOC somente quando houve doença grave, definida por uso de oxigênio, uso de corticóide oral, exacerbações freqüentes e IMC < 20 Kg/m<sup>2</sup>.

Nenhum dos nossos pacientes do sexo masculino apresentou níveis de testosterona compatíveis com hipogonadismo e não houve associação entre este hormônio e função pulmonar ou gases sanguíneos. Não obstante alguns autores descreverem maior prevalência de hipogonadismo hipo e/ou hipergonadotrófico em portadores de DPOC (KAMISCHKE *et al*, 1998; BISKOBING, 2002; VAN VLIET *et al.*, 2005), há dúvidas quanto à participação da DPOC como fator de risco para o hipogonadismo masculino. Na verdade, a prevalência de hipogonadismo em portadores de DPOC idosos não difere daquela encontrada na população geral (HARTMAN *et al.*, 2001) e os níveis de testosterona não parecem estar associados com o uso de glicocorticóide, nem com a gravidade da obstrução pulmonar ou a PaO<sub>2</sub>

(KAMISCHKE *et al.*, 1998; VAN VLIET *et al.*, 2005;). Desta forma, não há evidências que a DPOC cause hipogonadismo ou que a redução da testosterona seja responsável por redução da massa óssea nesta população.

Em resumo, os achados do presente estudo indicam a necessidade de se realizar avaliação rotineira da DMO e suplementar vitamina D em pacientes com DPOC, mesmo sem uso contínuo de corticoterapia sistêmica e em graus leves e moderados da doença pulmonar, com o objetivo de prevenirmos fraturas que possam agravar o quadro da doença subjacente.

## 7 CONCLUSÕES

A partir desta pesquisa com portadores de DPOC tabágica sem uso de glicocorticóide sistêmico crônico em acompanhamento no HC UFPR, concluímos que:

- 1- A prevalência de osteoporose e osteopenia é elevada nesta população.
- 2- Os níveis de 25 OH Vitamina D são reduzidos nestes pacientes, especialmente naqueles com estágios mais avançados da doença pulmonar.
3. Há associação entre VEF1 e DMO nestes pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTHONISEN, N.R.; CONNETT, J.E.; MURRAY, R.P. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. **Am J Respir Crit Care Med**; 166: 675 - 679, 2002.

ALTMAN, D.G. Relation between several variables. In: ALTMAN, D.G. Practical Statistics for Medical Research. United Kingdom: Chapman & Hall, 336-351, 1995.

ARAÚJO, A.J. *et al.* Diretrizes para Cessação do Tabagismo. **J Bras Pneumol**; 30 (S2): 1 - 76, 2004.

BANDEIRA, F. *et al.* Vitamin D deficiency: a global perspective. **Arq Bras Endocrinol Metab**; 50(4): 640-646, 2006.

BINKLEY, N. *et al.* Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. **J Clin Endocrinol Metab**; 89 (7): 3152 – 3157, 2004.

BISKOBING, D.M. COPD and osteoporosis. **Chest**; 121(2): 609 - 620, 2002.

BLACK, P.N.; SCRAGG, R. Relationship between serum 25 - hydroxyvitamin D and pulmonary function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Chest**; 128: 3792 – 3798, 2005.

BOGUSZEWSKI, C.L. *et al.* One year of GH replacement therapy with a fixed low-dose regimen improves body composition, bone mineral density and lipid profile of GH-deficient adults. **Eur J Endocrinol**; 152(1):67-75, 2005.

BOLTON, C.E. *et al.* Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**; 170: 1286-1293, 2004.

BOONEN, S. *et al.* Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: review of the evidence. **Calcif Tissue Int**; 78: 257 - 270, 2006.

BUSHINSKY, D.A. *et al.* Metabolic, but not respiratory, acidosis increases bone PGE2 levels and calcium release. **Am J Physiol Renal Physiol**; 281 (6): 1058 - 1066, 2001.

- BUSHINSKY, D.A. Acid-base imbalance and the skeleton. **Eur J Nutr**; 40: 238 - 244, 2001.
- CARTER ,G.D. *et al.* Measurement of vitamin D metabolites: an international perspective on methodology and clinical interpretation. **J Steroid Biochem Mol Biol**; 89-90: 467 – 471, 2004.
- CENTENO, N.O. *et al.* Effect of tobacco consumption on bone mineral density in healthy young males. **Calcif Tissue Int**; 60 (6):496 - 500, 1997.
- CENTENO, N.O. *et al.* Bone mineral density, sex steroids, and mineral metabolism in premenopausal smoker. **Calcif Tissue Int**; 55 (6): 403 - 407, 1994.
- CRAPO, RO. Pulmonary function testing. **N Engl J Med**; 331 : 25-30, 1994.
- CUBAS, E. R. *et al.* Principais causas de diminuição da massa óssea em mulheres na pré-menopausa encaminhadas ao ambulatório de doenças ósteo-metabólicas de um Hospital Terciário de Curitiba. **Arq Bras Endocrinol Metab**; 50(5): 914-919, 2006.
- DAWSON-HUGHES, B. *et al.* Estimates of optimal vitamin D status. **Osteoporos Int**; 16: 713 - 716, 2005.
- DeLUCCA, H.F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. **Am J Clin Nutr**; 80 (S6): 1689 - 1696, 2004.
- DIMAI, H.P. *et al.* Bone loss in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease is mediated by an increased in bone resorption associated with hypercapnia. **J Bone Miner Res**; 16 (11):2132 - 2141, 2001.
- DONOVAN, D.S. *et al.* Bone mass and vitamin D deficiency in adults with advanced cystic fibrosis lung disease. **Am J Respir Crit Care Med**; 157:1892 - 1899, 1998.
- DUBOIS, E.F. *et al.* Dual energy x-ray absorptiometry outcomes in male COPD patients after treatment with different glucocorticoid regimens. **Chest**; 121: 1456 - 1463, 2002.
- ELMSTAHL, E.B. *et al.* No association between inhaled corticosteroids and whole body DXA in postmenopausal women. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**; 15 (7):527 - 535, 2006.
- FABBRI, L.M.; HURD, S.S. Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2003 update. **Eur Respir J**; 22 (1): 1-2, 2003.

**GOLD - Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2005 update.** Disponível em: <<http://www.goldcopd.org>>. Acesso em: 02 mai. 2006.

FORLI, L. *et al.* Vitamin D deficiency, bone mineral density and weight in patients with advanced pulmonary disease. **J Intern Med**; 256: 56 - 62, 2004.

FRADINGER, E.E. Letter to editor: 25-OH Vitamin D Assays. **J Clin Endocrinol Metab** 90 (11): 6337–6340, 2005.

FRITSCHER, C.C.; SOLÉ, D.; ROSÁRIO, N.(eds.). Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. **J Pneumol**; 26 (1): 1 - 28, 2002.

FUJIMOTO, H. *et al.* Hypoxemia is a risk factor for bone mass loss. **J Bone Miner Metab**; 17(3): 211 - 216, 1999.

GAN, W.Q. *et al.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis **Thorax**; 59:574-580, 2004.

GERDHEM, P.; OBRANT, K.J. Effects of cigarette-smoking on bone mass as assessed by dual-energy x-ray absorptiometry and ultrasound. **Osteoporos Int**; 13(12): 932 – 936, 2002.

GLEURUP, H. *et al.* Hypovitaminosis D myopathy without biochemical osteomalacic bone involvement. **Calcif Tissue Int**, 66 (6): 419 - 424, 2000.

GOLDSTEIN, M.F.; FALLON, J.J.Jr; HARNING, R. Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease. **Chest**; 116: 1733 - 1749, 1999.

HALPERN, M.T. *et al.* Impact of long- term inhaled corticosteroid therapy on bone mineral density: results of meta-analysis. **Ann Allerg, Asth & Immun**; 92: 201 - 207, 2004.

HANS, D. *et al.* Skeletal sites for osteoporosis diagnosis: the 2005 ISCD Official Positions. **J Clin Densitom**; 9 (1): 15 - 21, 2006.

HARTMAN, S.M. *et al.* Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men: Baltimore Longitudinal Study of Aging. **J Clin Endocrinol Metab**; 86 (2): 724 - 731, 2001.

- HOLICK, M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. **J Clin Invest**; 116: 2062 - 2072, 2006.
- HOLLIS, B.W. Editorial: The determination of circulating 25 - hydroxyvitamin D: no easy task. **J Clin Endocrinol Metab**; 89 (7): 3149 - 3151, 2004.
- HUBBARD, R.; TATTERSFIELD, A. Inhaled corticosteroids, bone mineral density and fracture in older people. **Drugs aging**; 21 (10): 631 - 638, 2004.
- INCALZI, R.A. *et al.* Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. **Respir Med**; 94: 1079 - 1084, 2000.
- IWANIEC, U.T. *et al.* Effects of nicotine on bone and calciotropic hormones in growing female rats. **Calcif Tissue Int**; 67 (1): 68 - 74, 2000.
- IWANIEC, U.T. *et al.* Effects of nicotine on bone mass, turnover, and strength in adult female rats. **Calcif Tissue Int**; 68 (6): 358 - 364, 2001.
- JESUDASON, D.; NEED, A.G. Effects of smoking on bone and mineral metabolism. **The Endocrinologist**; 12 (3): 199 - 209, 2002.
- JOHNELL, O.; KANIS, J. Epidemiology of osteoporotic fractures. **Osteoporos int**; 16 (S2): 3 - 7, 2005.
- JORGENSEN, N.R. *et al.* The prevalence of osteoporosis in patient with chronic obstructive pulmonary disease - A cross sectional study. **Respir Med**; 101(1):177 - 85, 2007.
- JONES, A. *et al.* Inhaled corticosteroid effect on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane review). **Cochrane Database Syst Rev**: CD003537, 2002.
- KAJI, T. *et al.* The effects of cadmium, copper or zinc on formation of embryonic chick bone in tissue culture. **Toxicology**; 50 (3): 303 - 316, 1988.
- KAMISCHKE, A. *et al.* Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. **Eur Respir J**; 11: 41 - 45, 1998.
- KANIS, J.A. *et al.* Smoking and fracture risk: a meta-analysis. **Osteoporos Int**; 16 (2): 155 - 162, 2005.

KANIS, J.A. *et al.* Assessment of fracture risk. **Osteoporos Int**; 16 (6): 581 - 589, 2005.

KANIS, J.A. *et al.* Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. **Osteoporos Int**; 7 (4): 390 - 406, 1997.

KAPOOR, D.; JONES, T.H. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. **Eur J Endocrinol**; 152 (4): 491 - 499, 2005.

KARADAG, F. *et al.* Should COPD patients be routinely evaluated for bone mineral density? **J Bone Miner Metab**; 21(4): 242 - 246, 2003.

KATER, C.E. Aspectos Práticos da Corticoterapia. In: VILAR, L. *et al.* (eds.). **Endocrinologia Clínica**. Rio de Janeiro: MEDSI, 914 - 915, 2001.

KATSURA, H.; KOZUI, K. A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. **Chest**; 122 (6): 1949 - 1955, 2002.

KJENSLI, A. *et al.* Low bone mineral density is related to severity of chronic obstructive pulmonary disease. **Bone**; 40 (2): 493 - 497, 2007.

KRALL, E.A.; DAWSON-HUGUES, B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. **J Bone Miner Metab**; 14 (2): 215 - 220, 1999.

KULAK, C.A.M.; BILEZIKIAN, J.P. Osteoporosis: preventive strategies. **Int J Fertil**; 43: 56 - 64, 1998.

KULAK, C.A.M. *et al.* Osteoporosis and low bone mass in premenopausal and perimenopausal women. **Endocrin Pract**; 6: 296 - 304, 2000.

KULAK, C.A.M. *et al.* Bone mineral density and serum levels of 25 OH vitamin D in chronic users of antiepileptic drugs. **Arq Neuropsiquiatr**; 62 (4): 940 - 948, 2004.

KUMAR, R. Vitamin D and the kidney. In: FELDMAN, D. **Vitamin D**. San Diego: Academic Press, 17: 275 - 279, 1997.

LACERDA, C.S. **Deficiência de hormônio de crescimento na fase de transição entre infância e vida adulta: reavaliação diagnóstica, análise da composição corporal e de fatores de risco cardiovascular**. UFPR, 2007, 50p. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Departamento de Clínica Médica do Setor de Ciências da Saúde, Universidade federal do Paraná Curitiba, 2007.

LAGHI, F. *et al.* Hypogonadism in men with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and quality of life. **Am J Respir Crit Care Med**; 171: 728 - 733, 2005.



LAW, M.R.; HACKSHAW, A.K. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. **BMJ**; 315: 841 - 846, 1997.

LEKAMWASAM, S.; TRIVEDI, D.P.; KHAW, K.T. An association between respiratory function and hip mineral density in older men: a cross-sectional study. **Osteoporos Int**; 16 (2): 204-207, 2005.

LEKAMWASAM, S.; TRIVEDI, D.P.; KHAW, K.T. An association between respiratory function and bone mineral density in women from the general community: a cross-sectional study. **Osteoporos Int**; 13 (9): 710 - 715, 2002.

LENSMEYER, G.L. *et al.* HPLC Method for 25-hydroxyvitamin D measurement: comparison with contemporary assays. **Clin Chem**; 52 (6): 1120 - 1126, 2006.

LLOYD, T. *et al.* Dietary caffeine intake and bone status of postmenopausal women. **Am J Clin Nutr**; 65: 1826 – 1830, 1997.

LOLIO, C.A. *et al.* Prevalência de tabagismo em localidade urbana da região sudeste do Brasil. **Rev Saúde Pública**; 27(4): 262 - 265, 1993.

LORA, F.L. *et al.* Avaliação da densidade mineral óssea em pacientes com doença inflamatória intestinal. **Arq Gastroenterol**; 42 (4): 201-205, 2005.

LORENZI, G. F (Ed.). II Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica **J Pneumol**; 30 (5): 1 - 42, 2004.

MANOLAGAS, S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanism and implications for pathogenesis and treatment of osteoporosis. **Endocr Rev**; 21: 115-137, 2000.

MANNINO, D.M.; HOLGUIN, F. Epidemiology and global impact of chronic obstructive pulmonary disease. **Respir Med: COPD Update**; 1: 114 – 120, 2006.

MAZZIOTTI, G. *et al.* Glucocorticoid - induced osteoporosis: an update. **Trends Endocrinol Metab**; 17 (4): 144 - 149, 2006.

McEVOY, C.E. *et al.* Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**; 157 (3): 704 - 709, 1998.

McKENNA, M.J.; FREANEY, R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. **Osteoporos Int** 8: 3 - 6, 1998.

MENEZES, A.M.B. *et al.* Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. **Cad Saúde Pública**; 21 (5): 1565 - 1573, 2005.

NIAAA - **National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism** No. 16 PH 315 April 1992. Disponível em: <<http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/aa16.htm>>. Acesso em: 20 fev. 2003.

OLIVEIRA, J.C.A.; JARDIM, R.B.J.; RUFINO, R. Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. **J Pneumol**; 26 (1) 1 - 52, 2000.

**OPAS - ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE.** Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde. Disponível em: <<http://www.opas.org.br/publicmo.cfm?codigo=66>>; p 23 - 24, Acessado em: 5 fev. 2003.

PAPAIONMOU, A. *et al.* Prevalence of vertebral fractures among patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Osteoporos Int**; 14 (11): 913 - 917, 2003.

PAUNWELS, R.A. *et al.* Long - term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue to smoke. **N Engl J Med**; 340: 1948 - 1953, 1999.

PEREIRA, C.A.C. NEDES, J.A.(Eds.). Diretrizes para testes de função pulmonar. **J Pneumol** 28 (3): 2 - 237, 2002.

PETTY, T.L. Supportive therapy in COPD. **Chest**; 113: 256 - 262, 1998.

POGODA, P. *et al.* Bone remodeling: new aspects of a key process that controls skeletal maintenance and repair. **Osteoporos Int**; 16 (2): S18 – S24, 2005.

PHADNIS, R.; NEMERE, I. Direct, rapid effects of 25-hydroxyvitamin D3 on isolated intestinal cells. **J Cell Biochem**; 90(2): 287 – 293, 2003.

PRATT, S.D.; KAPLAN, M.M. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. **N Engl J Med**; 342 (17): 1267 - 1271, 2000.

RAISZ, L.G. Screening for Osteoporosis. **N Engl J Med**; 353 (2): 164 - 71, 2005.

RAISZ, L.G. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. **J Clin Invest**; 115: 3318 - 3325, 2005.

RIANCHO, J.A. *et al.* Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease. **Thorax**; 42: 962 - 966, 1987.

RICHY, F. *et al.* Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COP patients: a quantitative systematic review. **Osteoporos Int**; 14: 179 – 190, 2003.

RITTER, C.S. *et al.* 25-Hydroxyvitamin D3 suppresses PTH synthesis and secretion by bovine parathyroid cells. **Kidney Int**; 70 (6): 654 – 659, 2006.

RUSSEL, R.G.G. *et al.* Bone biology and the pathogenesis of osteoporosis **Curr Opin Rheumatol**; 18 (1): 3 – 10, 2006.

SAMBROOK, P.; COOPER, C. Osteoporosis. **Lancet**; 367: 2010 - 2018, 2006.

SARAIVA, G.L. *et al.* Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of Sao Paulo (23 ° 34'S), Brazil. **Osteoporos Int**; 16: 1649 – 1654, 2005.

SCHOLS, A.M.W.J. *et al.* Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. **Eur Respir J**; 17: 337 - 342, 2001.

SEEMAN, E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. **Lancet**; 359: 1841 - 1850, 2002.

SEEMAN, E.; DELMAS, P.D. Bone Quality — the material and structural basis of bone strength and fragility. **N Engl J Med**; 354 (21): 2250 - 2261, 2006.

SHERMAN, C.B. Late onset asthma: making the diagnosis, choosing drug therapy. **Geriatrics**; 50 (12): 24 - 33, 1995.

SIN, D.D.; MAN, S.F.P. Inhaled corticosteroids in long - term management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Drugs aging**; 20 (12): 867 - 880, 2003.

SIN, D.D.; MAN, J.P.; MAN, S.F.P. The risk of osteoporosis in caucasian men and women with obstructive airways disease. **Am J Med**; 114 (1): 10 - 14, 2003.

SORIANO, J.B. *et al.* Patterns of co morbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. **CHEST**; 128 (4): 2099 – 2107, 2005.

SOUBERBIELLE, J.C. *et al.* Evaluating vitamin D status. Implications for preventing and managing osteoporosis and other chronic diseases. **Joint Bone Spine**; 73: 249 - 253, 2006.

SBDEns - SOCIEDADE BRASILEIRA DE DENSITOMETRIA CLÍNICA, **Posições Oficiais 2006**. Disponível em: [http://www.sbdens.org.br/sbdens/pdf\\_posicoes\\_oficiais/2\\_18.pdf](http://www.sbdens.org.br/sbdens/pdf_posicoes_oficiais/2_18.pdf). Acesso em: 05 mar. 2007.

SPRAGUE, S.M.; KRIEGER N.S.; BUSHINSKY, D.A. *et al.* Greater inhibition of *in vitro* bone mineralization with metabolic than respiratory acidosis. **Kidney Int**; 46: 1199 - 1206, 1994.

SUTHERLAND, E.R.; CHERNIACK, R.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease. **N Engl J Med**; 350 (26): 2689 - 2697, 2004.

SYVERSEN, U. *et al.* Effect of lifelong nicotine inhalation on bone mass and mechanical properties in female rat femurs. **Calcif Tissue Int**; 65 (3): 246 - 249, 1999.

SZILASI, M.E. *et al.* Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Pathol Oncol Res**; 12 (1): 52 - 60, 2006.

SZULC, P. *et al.* Increased bone resorption in moderate smokers with body weight: the Minos Study. **J Clin Endocrinol Metab**; 87 (2): 666 - 674, 2002.

TAKABATAKE, N. *et al.* The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- $\alpha$  system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**; 161 (4): 1179 - 1184, 2000.

TERRY, A.H. *et al.* Measurement of 25-hydroxyvitamin D by the Nichols ADVANTAGE, DiaSorin LIAISON, DiaSorin RIA, and liquid chromatography – tandem mass spectrometry. **Clin Chem**; 51 (8): 1565 - 1566, 2005.

THE LUNG HEALTH STUDY RESEARCH GROUP. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. **N Engl J Med**; 343: 1902 - 1909, 2000.

TSCHOPPA, O. Osteoporosis before lung transplantation: association with low body mass index, but not with underlying disease. **Am J Transpl**; 2: 167-172, 2002.

VAN VLIET, M. *et al.* Hypogonadism, quadriceps weakness, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**; 172 (9): 1105 – 1111, 2005.

VESTERGAARD, P.; MOSEKILDE, L. Fracture risk associated with smoking: a meta-analysis. **J Intern Med**; 254 (6): 572 – 583, 2003.

VRIES, F. *et al.* Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture. **Eur Respir J**; 25 (5): 879 - 884, 2005.

YOUNG, A.R.; WALKER, S.L. UV radiation, vitamin D and human health: an unfolding controversy. **Photochem Photobiol**; 81 (6) : 1243 – 1245, 2005.

WARD, K.D.; KLESGES, R.C. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on mineral density bone. **Calcif Tissue Int**; 68 (5) :259 - 270, 2001.

WATTS, N.B. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. **Clinical Chemistry** 45 (8): 1359 – 1368, 1999.

WILLIAMS, G.H.; DLUHY, R.G. Distúrbios do córtex da supra-renal. In: BRAUNWALD, E. (ed.). **Harrison Medicina Interna**. Brasil. The McGraw-Hill Companies, 92, 2002.

WRIGHT, R.J. Make no bones about it. **Chest**; 128 (6): 3781 - 3782.

## ANEXO 1 – DECLARAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

a) Você tem um tipo de doença denominado de doença pulmonar obstrutiva crônica e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA TABÁGICO SEM USO CRÔNICO DE GLICOCORTICÓIDE SISTÊMICO”. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina e sua participação é de fundamental importância.

b) A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) pode levar a osteopenia e osteoporose (redução do conteúdo de cálcio dos ossos que aumenta o risco de fraturas). O objetivo deste estudo é avaliar alterações dos ossos de portadores de DPOC.

c) Caso você participe da pesquisa, haverá necessidade de exames de sangue (coleta em veia do braço com agulha, com risco de hematoma no local), de urina de 24 horas (coletada por você em casa), de prova de função pulmonar (você deverá soprar em uma máquina que medirá o ar dos pulmões) e de Densitometria Mineral Óssea (DMO) (máquina que mede a massa óssea por meio de raio X; o exame é realizado com o paciente deitado, sem desconforto e dura cerca de 40 minutos) .

d) Você deverá comparecer ao Hospital de Clínicas para realização de prova de função pulmonar, DMO, coleta de sangue e entrega da urina e para responder a um questionário.

e) A médica (Dra Carina Bertoldi Franco, 9161-6935 ou 3601800-ramal 7876) poderá ser contatada no Hospital de Clínicas (SAM 6 ou SEMPR) das 8h às 15h de segunda à sexta-feira, conforme consta no padrão Ético e Vigente no Brasil.

f) Está garantido seu acesso a todas as informações que você queira, antes, durante e depois do estudo.

g) A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.

h) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida. Você não será identificado.



i) Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo seja tratado no próprio Hospital de Clínicas.

Eu, \_\_\_\_\_ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os exames aos quais serei submetido. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO

1. Nome

2. Sexo F ( ) M ( )

3. Idade:

4. P:            E:            IMC:

5. Etnia: ( ) branca ( ) afro-descendente ( ) amarela ( ) vermelha

Telefone:

DPOC:

6. Tempo de DPOC:

7. Classificação da Gravidade: ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4

8. Função Pulmonar:

|                                                    |                  |
|----------------------------------------------------|------------------|
| VEF1 pós-brcodilatador absoluto (%)                | CVF absoluto (%) |
| _____L( )                                          | _____L( )        |
| Estágio Clínico da doença: ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 |                  |

9. Uso de corticóide inalatório:

Nome:

Dose:

Tempo total de uso:

10. Uso de corticóide durante crise ou internação:

Nome:

Dose:

Tempo total de uso:

11. Uso de outras medicações:

Houve uso desta medicação no último mês?

Diuréticos ( ) não ( ) Tiazídico ( ) De alça

Dose diária:                      Tempo total de uso:                      anos.

Houve uso desta medicação em qualquer época?

Fluoscinolona nasal ( ) não ( ) sim.

Tempo total de uso:                      anos.

## 12. História pregressa:

- História de dor lombar aguda: ( ) não ( ) sim
- História de fraturas traumáticas: ( ) não ( ) sim. Local:
- Outras doenças: ( ) não ( ) sim Qual:
- Para mulheres apenas:
- Menarca:                      anos.
- Amenorréia durante a vida reprodutiva ( ) sim ( ) não Tempo:                      meses.
- Menopausa:                      anos. ( ) TH atual ( ) TH no passado. Tempo de uso:                      meses.
- Amamentação ( ) sim ( ) não. Tempo:                      meses.

## 13. Avaliação nutricional e hábitos de vida:

- Copos de leite (300 mg) /dia:
- Fatias de queijo mussarela (150 mg) /dia:
- Fatias de queijo ricota (250 mg) /dia:
- Copos de iogurte natural (400 mg) /dia:
- Copos de iogurte de fruta (300 mg) /dia:
- Suplementos: cálcio (dose diária)                      Vitamina D (dose diária)
- TOTAL:                      mg/dia
  
- Xícaras de café (100 mg) /dia:
- Copos de refrigerante tipo cola (40mg) /dia:
- Xícaras de chá preto ou mate (47 mg) /dia:
- TOTAL:                      mg/dia

- Etilismo atual (no último ano): ( ) sim ( ) não. Bebida:

Unidades/semana:

- Etilismo passado: ( ) sim ( ) não. Bebida: Unidades/semana:
- Tabagismo atual: ( ) sim ( ) não. Anos/maço:
- Se passado há quanto tempo parou: meses
- Atividade física regular (3 h/sem): ( ) sim ( ) não

#### 14. Densidade Óssea:

|               | DMO (g/cm <sup>2</sup> ) | % | DP |
|---------------|--------------------------|---|----|
| L1-L4         |                          |   |    |
| Colo do fêmur |                          |   |    |
| Fêmur total   |                          |   |    |
| Antebraço 1/3 |                          |   |    |

#### 15. Exames laboratoriais:

|                   |                    |                   |              |    |                        |                  |              |
|-------------------|--------------------|-------------------|--------------|----|------------------------|------------------|--------------|
| Cálcio corrigido  | PTH                | Ca total Albumina | P            | FA | Vitamina D             | Cálcio urina 24h | Testosterona |
|                   |                    |                   |              |    |                        |                  |              |
| Gasometria venosa |                    |                   |              |    | Saturação de oxigênio: |                  |              |
| pH:               | PCO <sub>2</sub> : | PO <sub>2</sub> : | Bicarbonato: |    |                        |                  |              |

## ANEXO 3 – DADOS INDIVIDUAIS