

CARINA BERTOLDI FRANCO

**DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E 25OH VITAMINA D
EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA
CRÔNICA SEM USO DE CORTICÓIDE SISTÊMICO**

**Dissertação apresentada no Curso de Pós-Graduação
em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da
Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial
para obtenção do grau de Mestre.**

Orientador: Prof. Dr. César Luiz Boguszewski

Co-Orientadora: Dra. Victória Zeghbi Cochenski Borba

CURITIBA

2007

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor César Luiz Boguszewski, que considero meu grande exemplo de médico, professor e empreendedor desde minha graduação, agradeço pelos ensinamentos, por despertar meu interesse pela endocrinologia e pela orientação imprescindível para a realização desta dissertação.

À Dra. Victória Z. Cochenski Borba agradeço pelo apoio incondicional, pelas sugestões e presença durante todas as etapas desta pesquisa, pela oportunidade de participar da Unidade de Metabolismo Ósseo onde aprendi muito e por me mostrar como encarar as adversidades com alegria e perseverança.

A Dra. Carolina M. A. Kulak pelo incentivo, ajuda constante e pela grande confiança que sempre depositou em mim.

Ao Professor Doutor Hans Graf, pelo estímulo para o estudo e pesquisa desde a graduação e pelo apoio ao ingresso ao mestrado.

Ao Professor Lineu César Werneck e Professor Doutor José Gastão Rocha de Carvalho, coordenador e ex-coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, pela oportunidade de realização deste projeto.

Ao Dr João Adriano de Barros, que permitiu a realização dos exames no Laboratório de Função Pulmonar do HC-UFPR, agradeço pelas sugestões nesta pesquisa.

À Dra Lêda Maria Rabelo pela revisão e sugestões.

Ao amigo Vitor Bertoli Nascimento agradeço pela dedicação na realização da análise estatística tornando viável esse trabalho e às amigas Ana Paula de Azambuja e

Maria do Disterro de Figueiredo pelo carinho e auxílio fundamentais.

Às profissionais do SEMPR Elizabete K. Coelho, Cristiane Kulak, Janaina Bonoldi, Rafaela Ceron e Kelly Cristina Barba pela dedicação e profissionalismo.

A toda equipe de professores, médicos, residentes, funcionários do SEMPR agradeço pelo suporte e amizade.

Ao Alyson C. K. Bauer pelo seu amor, cumplicidade, incentivo e compreensão essenciais em todas as etapas da minha profissão.

Aos meus pais, Elisabet e Antonio Carlos, por serem meus exemplos de dedicação ao trabalho, respeito e humildade e por serem meus guias apesar da distância, e ao meu irmão, Cristiano, por sua torcida.

Aos pacientes que participaram gentilmente do estudo.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	vi
LISTA DE TABELAS.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	viii
RESUMO.....	x
ABSTRACT.....	xi
1 INTRODUÇÃO	01
2 OBJETIVOS.....	04
3 REVISAO DA LITERATURA.....	05
3.1 DPOC.....	05
3.2 OSTEOPOROSE.....	09
3.3 VITAMINA D.....	11
3.4 MASSA ÓSSEA E DPOC.....	13
3.4.1 Glicocorticóide e Massa Óssea.....	13
3.4.2 Tabagismo e Massa Óssea.....	15
3.4.3 Espirometria e Massa Óssea.....	16
3.4.4 Acidose respiratória, Hipercapnia, Hipoxemia e Redução da Massa Óssea.....	18
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	20
4.1 CASUÍSTICA.....	20
4.2 PROTOCOLO DO ESTUDO.....	21
4.3 ESPIROMETRIA.....	24
4.4 DMO.....	25
4.5 DOSAGENS LABORATORIAIS.....	26

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	27
5 RESULTADOS.....	28
5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	28
5.2 METABOLISMO MINERAL ÓSSEO.....	29
5.3 AVALIAÇÃO DA SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO E GASOMETRIA.....	32
5.4 DMO.....	32
5.5 ESPIROMETRIA.....	34
5.6 SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO, pH E PCO ₂	37
5.7 FATORES DE RISCO PARA OSTEOPOROSE.....	37
5.7.1 Tabagismo.....	37
5.7.2 IMC e Peso.....	38
5.7.3 Sedentarismo.....	39
5.7.4 Ingestão de Cafeína e Cálcio.....	39
5.7.5 Etilismo.....	39
5.7.6 Uso de Corticóide.....	41
5.8 HISTÓRIA DE FRATURAS ATRAUMÁTICAS.....	41
5.9 ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DOS FATORES DE RISCO NA DMO DOS PACIENTES COM DPOC.....	42
6 DISCUSSÃO.....	44
7 CONCLUSÕES.....	51
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
ANEXOS.....	63

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO NOS PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.....	31
FIGURA 2 -	NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D DE ACORDO COM A SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO NOS PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.....	31
FIGURA 3 -	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DO GOLD.....	35
FIGURA 4 -	CLASSIFICAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA CONFORME O ESTÁGIO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.....	35
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.....	36
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.....	40

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM DOENÇAPULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.....	28
TABELA 2	- METABOLISMO MINERAL ÓSSEO NOS PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.....	30
TABELA 3	- GASOMETRIA VENOSA E SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO NOS PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.	32
TABELA 4	- DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO) DOS PACIENTES COM E SEM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.....	33
TABELA 5	- DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.....	33
TABELA 6	- FATORES DE RISCO PARA OSTEOPOROSE NOS PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.....	38
TABELA 7	- REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA PARA ANÁLISE DE FATORES DETERMINANTES DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO) EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CVF	Capacidade Vital Forçada
DBP	<i>Vitamin D – Binding Protein</i> (Proteína Ligadora de Vitamina D)
DMO	Densidade Mineral Óssea
DP	Desvio – Padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DXA	<i>Dual Energy X-ray Absortimetry</i> (Medida de Absorção de Raios-X de Dupla Energia)
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fosfatase Alcalina
GOLD	<i>Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease</i> (Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)
HC – UFPR	Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
IMC	Índice de massa corporal
NHANES III	<i>National Health and Nutrition Examination Survey III</i> (Pesquisa de Nutrição e Saúde Nacional III)
OMS	Organização Mundial de Saúde
P	Fósforo Inorgânico
PaO ₂	Pressão Parcial Arterial de Oxigênio
PCO ₂	Pressão Parcial de Gás Carbônico
PTH	Paratormônio
QML	Quimioluminescência

RIE	Radioimunoensaio
SBDens	Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SEMPR	Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
SHBG	<i>Sex Hormone Binding Globulin</i> (Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais)
TH	Terapia hormonal
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa
VEF1	Volume expirado forçado no primeiro segundo
25OHD	25 hidroxivitamina D
1OHase	1 α vitamina D hidroxilase
1,25(OH) $_2$ D	1,25 dihidroxivitamina D

RESUMO

Avaliamos a densidade mineral óssea (DMO) e níveis de 25OH vitamina D (25OHD) em 49 pacientes (28 mulheres; idade $65,4 \pm 9,2$ anos) com diagnóstico espirométrico de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), sem uso de corticóide sistêmico contínuo, correlacionando os achados com a espirometria. Os pacientes foram submetidos a questionário sobre fatores de risco para osteoporose e história de fraturas, exame físico, dosagens laboratoriais (PTH, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, albumina, 25OHD, calciúria, gasometria venosa), espirometria com medida da saturação de oxigênio (SatO₂) e avaliação da densidade óssea. Os dados de DMO foram comparados com os de 40 indivíduos sem história de tabagismo ou evidência clínica de doença pulmonar, pareados por sexo, idade e IMC, obtidos de um banco de dados da nossa instituição. Osteoporose foi observada em 51% dos pacientes, sendo que a DMO no grupo com DPOC foi menor em todos os sítios avaliados (coluna: $0,794 \pm 0,169$ g/cm² vs $0,997 \pm 0,113$ g/cm², $p < 0,01$; fêmur total: $0,784 \pm 0,165$ g/cm² vs $0,913 \pm 0,115$ g/cm², $p < 0,01$; colo do fêmur: $0,704 \pm 0,143$ g/cm² vs $0,804 \pm 0,093$ g/cm², $p < 0,01$). A DMO se correlacionou de modo independente com o grau de obstrução pulmonar (coluna: $R=0,38$; $p=0,01$; fêmur total: $R=0,36$; $p=0,01$; colo do fêmur: $R=0,40$; $p < 0,01$). Todos os pacientes apresentaram níveis séricos de 25OHD compatíveis com hipovitaminose, 28,6% com insuficiência e 6% com deficiência. Hiperparatireoidismo secundário ocorreu em 67% dos casos. Houve correlação entre 25OHD e SatO₂ ($R=0,36$, $p=0,01$), com níveis séricos menores nos pacientes com SatO₂ < 88% ($p=0,01$). Concluimos que há associação entre obstrução pulmonar e DMO em portadores de DPOC, que devem receber vitamina D suplementar, especialmente nas fases mais avançadas da doença.

ABSTRACT

We have evaluated bone mineral density (BMD) and serum levels of 25OH vitamin D (25OHD) in 49 patients (28 women; age $65,4 \pm 9,2$ yrs), with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without continuous corticosteroid use and we have correlated the findings with the degree of their pulmonary obstruction. All patients were submitted to a medical query to investigate risk factors for osteoporosis and medical history of fractures, physical examination, biochemical and hormonal measurements (intact PTH, total calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, albumin, 25OHD, urinary calcium, venous gasometry), spirometry, oxygen saturation (O_2 Sat) by pulse oximetry and BMD. Data on BMD were compared to those of 40 subjects with no history of smoking and no clinical evidence of pulmonary disease, matched to age, gender and BMI, from a database of our institution. Osteoporosis was observed in 51% of our patients, and BMD in the COPD group was lower in all sites (lumbar spine: 0.794 ± 0.169 g/cm² vs 0.997 ± 0.113 g/cm², $p < 0.01$; total femur: 0.784 ± 0.165 g/cm² vs 0.913 ± 0.115 g/cm², $p < 0.01$; femur neck: 0.704 ± 0.143 g/cm² vs 0.804 ± 0.093 g/cm², $p < 0.01$). There was an independent correlation between BMD and degree of pulmonary obstruction (lumbar spine: $R = 0.38$; $p = 0.01$; total femur: $R = 0.36$; $p = 0.01$; femur neck: $R = 0.40$; $p < 0.01$). Serum levels of 25OHD were compatible with hypovitaminosis in all patients, with 25OHD insufficiency in 28.6% and deficiency in 6%, accompanied by secondary hyperparathyroidism in 67% of the cases. There was positive correlation between 25OHD and O_2 Sat ($R = 0.36$; $p = 0.01$), with significant lower levels in those patients with O_2 Sat $< 88\%$ ($p = 0.01$). In conclusion, there was association between pulmonary obstruction and BMD in COPD patients, who must receive vitamin D, especially those with more severe disease.