

Hipovitaminose D em Doentes Internados num Serviço de Medicina Interna

Hypovitaminosis D in Patients Admitted to an Internal Medicine Ward



Tânia SANTIAGO, Marta REBELO, João PORTO, Nuno SILVA, José VIEIRA, J.M. NASCIMENTO COSTA
Acta Med Port 2012 Mar-Apr;25(2):68-76

RESUMO

Introdução: A hipovitaminose D (hipoD) é uma carência vitamínica cada vez mais frequente nos países desenvolvidos, devido não só a erros alimentares, mas também à pouca exposição solar e ao sedentarismo.

Objetivo: Determinar a prevalência de hipoD em doentes internados num Serviço de Medicina Interna e identificar possíveis variáveis associadas.

Método: Estudo transversal e observacional onde foram incluídos 123 doentes internados, no período de Abril e Maio. Foram determinados os níveis séricos de vitamina D [25-hidroxivitamina D, 25(OH)D] e subdividida a amostra em três grupos com base nos níveis de 25(OH)D: hipoD grave (<10 ng/mL); hipoD moderada (>10 ng/mL e <20 ng/mL) e um terceiro grupo com níveis adequados de 25(OH)D (>20 ng/mL). Foram registadas variáveis demográficas e factores potencialmente relacionados com a deficiência de vitamina D.

Resultados: Nesta amostra de doentes (52,0% mulheres) a média das idades foi 71 ± 17 anos; 67,5% dos indivíduos apresentavam hipoD grave; 25,2% hipoD moderada e 7,3% níveis normais de vitamina D. Os doentes do grupo com hipoD grave eram mais idosos ($p=0,027$). O mesmo grupo apresentava um maior número de doentes acamados ($p=0,022$), índices funcionais mais elevados ($p=0,009$) e maior percentagem de indivíduos com IRC ($p=0,011$). A análise multivariada com aplicação de modelo de regressão logística revelou que as variáveis associadas a uma probabilidade aumentada de desenvolver hipoD grave foram: consumo de diuréticos (furosemida) [OR=3,673 (1,232-10,956) $p=0,020$] e a albumina $\leq 3,25$ [OR=5,617 (2,257-13,981) $p<0,001$].

Conclusão: A elevada prevalência de hipoD grave (67,5%) neste grupo de doentes, alerta para a necessidade da determinação e monitorização das concentrações plasmáticas de 25(OH)D, de modo a iniciar tratamento precoce nos doentes com níveis insuficientes. Os doentes que apresentam consumo de furosemida e a hipoalbuminemia têm uma probabilidade aumentada de desenvolver hipoD grave. O tratamento desta hipovitaminose justifica-se não só pelo conhecimento das consequências clínicas relacionadas com a perda de massa óssea, mas também pela sua associação com a hipoalbuminemia que é um marcador de risco de mau prognóstico em doentes internados.

ABSTRACT

Introduction: Hypovitaminosis D (hypoD) is a vitamin deficiency that has been rising in the developed countries, due not only to inappropriate eating habits, but also because of lower sun exposure and lack of exercise.

Objective: To determine the prevalence of vitamin D deficiency and to analyze associated factors, in patients admitted to an Internal medicine Ward.

Methods: Cross-sectional study which included 123 hospitalized patients admitted to an Internal Medicine Ward between April and May. Serum levels of vitamin D [25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D] were determined and the sample divided into three groups based on 25(OH)D levels: severe hypoD (<10ng/mL), moderate deficiency of 25(OH)D (>10ng/mL and <20ng/mL) and third group with normal levels of 25(OH)D (>20ng/mL). Demographic variables were recorded as were factors potentially related to vitamin D deficiency.

Results: In this sample (52.0% women) the average age was 71 ± 17 years, 67.5% of patients had severe hypoD, 25.2% moderate deficiency and 7.3% normal levels of vitamin D. The patients in the group with severe hypoD were older ($p=0.027$). In the same group there was a higher percentage of patients in the bedridden state ($p=0.022$), with higher impaired functional capacity ($p=0.009$) and with chronic renal insufficiency ($p=0.011$). In multivariate logistic regression analysis, factors associated with an increased likelihood of severe hypoD were: furosemide treatment [OR=3.673 (1.232-10.956) $p=0.020$] and albumin ≤ 3.25 [OR=5.617 (2.257-13.981) $p<0.001$].

Conclusion: The high prevalence of hypoD (67.5%) in this sample expresses the need for systematic evaluation of serum levels of 25(OH)D, in order to initiate early treatment in patients with inadequate levels. Furosemide treatment and hypoalbuminaemia present an increased likelihood of being associated with severe hypoD. Treatment of this hypovitaminosis is warranted not only because of the clinical consequences related to bone loss, but also because of its relationship with hypoalbuminemia which is associated with a poorer prognosis in hospitalized patients.

INTRODUÇÃO

A deficiência de vitamina D constitui um factor de risco para osteopenia e fracturas ósseas.^{1,2} Igualmente tem sido associada a diversas doenças autoimunes incluindo esclerose múltipla, artrite reumatóide, diabetes mellitus tipo I, doenças inflamatórias intestinais, tiroidite autoimune e lúpus eritematoso sistémico, entre outras.³⁻⁵ Diversos estudos têm também apontado níveis de vitamina D diminuídos em determinados grupos de risco, nomeadamente idosos, doentes institucionalizados e internados, tendo sido esti-

mada a sua prevalência entre 20% e 61%.^{1,4,6-8} Contudo, são escassos estudos de prevalência da hipovitaminose D (hipoD) em Portugal.⁹⁻¹² Algumas condições associadas a hipoD, como défices nutricionais, inadequada exposição solar,¹³ insuficiência renal crónica (IRC) e hepática, são comuns em doentes internados, assim como terapêutica com antiepilépticos ou outros fármacos.^{14,15} Os autores colocaram a hipótese de que nos doentes internados haveria um elevado risco de deficiência de vitamina D. Tendo em conta

T.S., M.R., J.P., N.S., J.V., J.M.N.C.: Serviço de Medicina. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

Recebido: 26 de Outubro de 2011 - Aceite: 07 de Março de 2012 | Copyright © Ordem dos Médicos 2012

que a terapêutica de reposição é simples, e reduz o risco de quedas e fracturas, um maior conhecimento da prevalência da hipoD, nomeadamente em doentes internados, poderá contribuir para alterar a prática médica e ter implicações importantes na saúde pública.

MATERIAL E MÉTODOS

Doentes

Realizou-se um estudo transversal e observacional de prevalência da hipovitaminose D em doentes internados num Serviço de Medicina Interna. Foram incluídos todos os 123 doentes (64 mulheres, 59 homens) admitidos consecutivamente para internamento numa enfermaria de Medicina Interna dos Hospitais da Universidade de Coimbra, no período de Abril a Maio de 2004.

O estudo foi realizado num hospital central com cerca de 1400 camas, com uma área de abrangência de 2,0 milhões de habitantes. No Serviço de Medicina Interna, com 150 camas, são internados doentes provenientes do ambulatório e serviço de urgência, ou transferidos de outras enfermarias.

Características demográficas e clínicas

Nas primeiras 24 horas de admissão do doente na enfermaria de Medicina Interna, foram colhidos os seguintes dados demográficos e clínicos: idade, sexo, raça, profissão (reformado ou activo), exposição solar (considerada como presente nos casos de actividade diária realizada fora de ambiente fechado e durante mais de três horas por semana), comorbilidades associadas e índice de funcionalidade (IF). O IF foi calculado com base no modelo de Katz modificado, que classifica a dependência física do doente com base em seis actividades da vida diária (AVDs): higiene diária, vestir, deambular, comer, transporte, continência dos esfíncteres. A pontuação total varia de 0 a 6 e é atribuída a pontuação de 1 para cada AVD que o doente é dependente. Uma pontuação total de zero corresponde a um doente totalmente independente e uma pontuação de 6 a um doente totalmente dependente para as AVDs.

Foram igualmente colhidos dados sobre a medicação crónica, sobretudo, antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina e valproato de sódio), corticoterapia, diuréticos, rifampicina, assim como suplementos de cálcio e/ou vitamina D. Nas situações em que a informação não poderia ser obtida do doente, a mesma era adquirida junto dos familiares ou cuidadores do doente.

Como critérios de exclusão considerámos os doentes que estavam a fazer suplementos vitamínicos com vitamina D ou que tivessem feito nos três meses prévios ao internamento.

Testes laboratoriais

Nas primeiras 24 horas de admissão do doente no Serviço de Medicina Interna foram realizadas colheitas de sangue e determinados os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], hormona paratiróideia (PTH), cálcio, fósforo, magnésio, albumina, bilirrubina total, transaminase

glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), fosfatase alcalina (FA), creatinina e proteína C-reativa (PCR) (Tabela 2).

Métodos

Todos os doseamentos foram realizados no laboratório de Patologia Clínica dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Para doseamento do cálcio, fósforo, magnésio, albumina, bilirrubina total, TGO, TGP, FA, creatinina e PCR foram usados os métodos laboratoriais de rotina. A PTH foi doseada de acordo com o método de quimioluminescência (sistema IMMULITE). A 25(OH)D foi colhida em seringa e tubo refrigerado e doseada de acordo com o método de radioimunensaio (DiaSorin, Liaison, limite de detecção 7 ng/mL). O cálcio sérico foi ajustado para os níveis de albumina, se albumina <4 g/dL pela seguinte fórmula: cálcio corrigido = cálcio sérico mg/dL + 0,7*(4-albumina g/dL).

Definição de Hipovitaminose

Os doentes foram divididos em três categorias com base nos níveis séricos de 25(OH)D: hipoD grave (25(OH)D <10 ng/mL); hipoD moderada (25(OH)D entre 10 ng/mL e 20 ng/mL) e níveis adequados de vitamina D (25(OH)D >20 ng/mL).^{3,14,16}

Análise Estatística

Na análise estatística foi utilizado o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 15.0. Para as variáveis contínuas utilizou-se a média, mediana, variância, e desvio padrão, enquanto para as variáveis categóricas utilizou-se frequência e percentagem. Os três grupos de níveis séricos de 25(OH)D foram comparados em relação às variáveis clínicas: idade, sexo, comorbilidades, IF, estado de acamado, profissão, fármacos, variáveis laboratoriais e exposição solar. No caso de variáveis categóricas ordenadas ou variáveis binárias a comparação foi feita através do Teste Qui-Quadrado for Trend. Para variáveis categóricas não ordenadas o teste utilizado foi o Qui-Quadrado. As variáveis contínuas foram comparadas nestes três grupos recorrendo ao Teste Kruskal-Wallis. Para as variáveis contínuas foram determinados os valores limites através de curvas ROC para a presença de hipoD grave, sendo estas transformadas em variáveis categóricas binárias definidas como apresentando valores inferiores e superiores ao valor de corte.

No caso de variáveis categóricas ordenadas foi ainda obtido o coeficiente de correlação Kendall's Tau-b para avaliação da força de associação entre as categorias do IF e os três grupos de 25(OH)D.

Os factores associados a uma probabilidade aumentada de ocorrência de hipoD grave foram obtidos pela construção de um modelo de regressão logística. O poder discriminatório do modelo foi apurado pela área sob a curva ROC, sendo também determinadas a sensibilidade e especificidade do modelo para fazer previsões. Os resultados da análise multivariada foram apresentados sob a forma de odds ratio (OR) e respectivo intervalo de confiança a 95% (IC). O nível de signifi-

Tabela 1 - Prevalência da deficiência em 25(OH)D em doentes internados num serviço de Medicina Interna. Dados demográficos e comorbilidades mais frequentemente representadas.

	Hipovitaminose						Total		P
	grave ^a		moderada ^b		normal		n	(%)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)			
n (prevalência)	83	(67,5)	31	(25,2)	9	(7,3)	123	(100)	
Sexo (mulheres)	44	(53,0)	18	(58,1)	2	(22,2)	64	(52,0)	0,312
Idade [média(DP)]	74,3	(14,4)	63,7	(21,2)	65,4	(17,9)	71,0	(17,2)	0,027 ^c
Profissão									
Reformado	65	(78,3)	13	(41,9)	5	(55,6)	83	(67,5)	0,002 ^d
Activo	18	(21,7)	18	(58,1)	4	(44,4)	40	(32,5)	
Acamado	29	(35,8)	5	(16,1)	1	(11,1)	35	(28,9)	0,022 ^d
Comorbilidades:									
D. cardiovascular	25	(29,8)	10	(32,3)	0	(0,0)	35	(28,5)	0,267
HTA	31	(36,9)	10	(32,3)	3	(37,5)	44	(35,8)	0,801
D. pulmonar	19	(22,6)	5	(16,1)	0	(0,0)	24	(17,1)	0,118
I. renal crónica	28	(33,3)	5	(16,1)	0	(0,0)	33	(26,8)	0,011 ^e
D. hepática crónica	17	(20,2)	7	(22,6)	2	(25,0)	26	(21,1)	0,699
DM tipo2	15	(17,9)	4	(12,9)	0	(0,0)	19	(15,4)	0,181
D. neurológica	17	(20,2)	7	(22,6)	3	(37,5)	27	(22,0)	0,336
Neoplasia	6	(7,1)	2	(6,5)	1	(12,5)	9	(7,3)	0,749
D. gastrointestinal	2	(2,4)	3	(9,7)	1	(12,5)	6	(4,9)	0,062
Anemia normocítica	5	(25,0)	5	(16,1)	2	(6,0)	12	(9,8)	0,027 ^e
Doença da tiróide	2	(2,4)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(1,6)	0,370
Cirurgias prévias	2	(2,4)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(1,6)	0,370

a- Hipovitaminose grave: 25(OH)D <10 ng/ml

b- Hipovitaminose moderada: 25(OH)D >10 ng/ml e <20 ng/ml

c- Verificou-se que os indivíduos com hipoD grave apresentam idades mais elevadas ($p=0,027$, teste Kruskal-Wallis)d- O grupo da hipoD grave apresenta uma maior percentagem de doentes reformados ($p=0,002$) e uma maior percentagem de doentes acamados ($p=0,022$). (Teste Qui-quadrado for trend)e- Verificou-se que o grupo de doentes com hipoD grave apresentava uma maior percentagem, estatisticamente significativa de indivíduos com IRC ($p=0,011$) e anemia normocítica ($p=0,027$) comparativamente com os outros dois grupos (teste Qui-quadrado for trend).**Tabela 2** - Análise laboratorial dos três grupos de doentes estudados.

Dados Laboratoriais	Hipovitaminose D						Total	P
	Grave	Moderada	Normal					
PTH	pg/ml	56,0 (40,0-100,1)	45,0 (28,0-55,0)	28,0 (21,0-43,0)	49,0 (37,0-78,3)	0,001		
* $\geq 36,5$	pg/ml	72 (86,7)	19 (61,3)	3 (33,3)	94 (76,4)	<0,001		
Calcio	mg/dl	8,9 (8,7-9,2)	9,1 (8,8-9,3)	9,0 (8,7-9,9)	8,9 (8,8-9,3)	0,540		
Fósforo	mg/dl	3,4 (3,1-3,9)	3,3 (3,0-4,0)	3,4 (3,1-3,9)	3,2 (2,8-4,0)	0,462		
Magnésio	mg/dl	2,0 (1,8-2,2)	2,0 (1,7-2,2)	1,8 (1,7-2,1)	2,0 (1,8-2,2)	0,392		
Albumina	g/dl	3,1 (2,7-3,7)	3,6 (3,4-4,0)	3,3 (2,9-4,1)	3,3 (2,7-3,8)	0,002		
* $\leq 0,25$	g/dl	50 (60,2)	4 (12,9)	4 (44,4)	58 (47,2)	0,001		
Brb total	U/L	0,7 (0,5-0,9)	0,8 (0,5-1,4)	1,0 (0,5-1,4)	0,7 (0,5-1,1)	0,304		
TGO	U/L	24,0 (16,0-36,9)	23,0 (17,0-40,0)	29,0 (17,5-47,5)	24,0 (17,0-37,0)	0,761		
TGP	U/L	25,0 (14,0-46,0)	24,0 (16,0-56,0)	20,0 (12,5-30,0)	24,0 (14,0-46,0)	0,596		
FA	U/L	104,0 (76,0-137,0)	74,0 (64,0-95,0)	68,0 (54,5-117,0)	91,0 (69,0-135,0)	0,020		
* $\geq 83,5$	U/L	56 (67,5)	9 (29,0)	4 (44,4)	69 (56,1)	0,002		
Creatinina	mg/dl	1,0 (0,8-1,4)	0,9 (0,8-1,2)	0,8 (0,8-1,0)	0,9 (0,8-1,3)	0,204		
* $\geq 1,35$	mg/dl	23 (27,7)	5 (16,1)	0 (0,0)	28 (22,8)	0,034		
PCR	mg/dl	8,8 (3,4-16,2)	2,1 (1,3-13,6)	2,7 (0,3-4,5)	5,97 (1,9-14,8)	0,002		
* $\geq 2,81$	mg/dl	64 (79,0)	13 (43,3)	3 (33,3)	80 (66,7)	<0,001		

* Valores cut-off foram obtidos da curva ROC (Teste Qui-quadrado for trend)

Os valores apresentados referem-se à mediana (p_{25} - p_{75}), à exceção dos cut-off's apresentados em n(%).Os doentes com hipoD grave apresentam valores mais elevados de PTH ($p<0,001$), FA ($p=0,002$) e PCR ($p<0,001$) e níveis mais reduzidos de albumina ($p=0,001$) comparativamente com os outros dois grupos.

ficância utilizado na decisão dos testes estatísticos foi de 5%.

RESULTADOS

Durante dois meses, 123 doentes foram consecutivamente incluídos no estudo (64 mulheres e 59 homens) com uma média de idades de $71,0 \pm 17,2$ anos. Não existiu diferença estatisticamente significativa entre os géneros relativamente à concentração sérica de 25(OH)D (Tabela 1), mas os doentes com hipoD grave apresentavam médias de idade mais elevadas ($74,29 \pm 14,44$ vs $63,68 \pm 21,29$ vs $65,44 \pm 17,92$, $p=0,027$). A prevalência de hipoD grave foi de 67,5% e de 25,2% no grupo de hipoD moderada. Apenas nove doentes (7,3%) apresentavam níveis normais de vitamina D.

Relativamente ao IF era o grupo 1 que apresentava um maior número de doentes com IF mais elevados (4 (0-6) vs 1 (0-5) vs 0 (0-2), $p=0,030$). Usando o coeficiente de correlação Kendall's Tau-b=0,207 estudou-se a associação entre as diferentes categorias do IF e os três grupos de 25(OH)D. Foi confirmada, a existência de IF mais elevados no grupo 1 com diferença estatisticamente significativa ($p=0,009$) comparativamente com os outros dois grupos (Figura 1). O grupo de hipoD grave também apresentava uma maior percentagem de indivíduos acamados (35,8% vs 16,1% vs 11,1%, $p=0,022$) (Tabela 1).

Quando analisadas as comorbilidades, encontraram-se diferenças estatisticamente significativas nos doentes IRC e anemia normocítica (anemia de doença crónica). O grupo da hipoD grave apresenta maior percentagem de doentes com IRC (33,3% vs 16,1% vs 0,0%; $p=0,011$) e com anemia normocítica (25,0% vs 16,1% vs 6,0%, $p=0,027$) (Tabela 1). Quanto às outras comorbilidades, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas.

Na nossa amostra de doentes internados, 83 (67,5%) eram reformados e 40 (32,5%) eram trabalhadores activos (Tabela 1). Verificou-se que o grupo de doentes reformados e sem exposição solar apresentava uma maior percentagem de doentes com hipoD grave comparativamente com os doentes reformados com exposição solar e com

os doentes activos (82,7% vs 71,0% vs 54,5% vs 41,4%; $p=0,006$) (Figura 2).

Relativamente à medicação crónica, 35 (28,5%) doentes encontravam-se a fazer diuréticos de ansa (furosemida). O grupo da hipoD grave apresentava um maior número de doentes sob terapêutica crónica com furosemida (30 vs 4 vs 1, $p=0,024$) comparativamente com os outros dois grupos (Tabela 3).

Níveis significativamente elevados de PTH [56,0 (40,0-100,1) vs 45,0 (28,0-55,0) vs 28,0 (21,0-43,0) pg/mL, $p=0,001$], de FA [104,0 (76,0-137,0) vs 74,0 (64,0-95,0) vs 68,0 (54,5-117,0) U/L, $p=0,020$] e de PCR [8,8 (3,4-16,2) vs 2,1 (1,3-13,6) vs 2,7 (0,3-4,5) mg/dL, $p=0,002$] foram encontrados no grupo de hipoD grave comparativamente com os outros dois grupos (Tabela 2). Por sua vez níveis reduzidos de albumina [3,1 (2,7-3,7) vs 3,6 (3,4-4,0) vs 3,3 (2,9-4,1) g/dL, $p=0,002$] foram encontrados no grupo dos doentes com hipoD grave (Tabela 2).

Para identificar os factores associados a uma probabilidade aumentada de desenvolver hipoD grave foi realizada uma análise multivariada usando um modelo regressão logística ajustado às seguintes variáveis: idade, sexo, exposição solar, profissão, IF, estado acamado, comorbilidades, consumo de diuréticos (furosemida), níveis de albumina e creatinina. Nessa análise, a idade entrou como variável binária (valor limite de 77 anos) e usaram-se os limites das variáveis contínuas laboratoriais determinadas previamente pela curva ROC (Tabela 2). Foram excluídos da análise multivariada dados laboratoriais como PTH e FA porque por plausibilidade biológica estas variáveis não são preditivas de hipoD grave, mas sim uma consequência desta hipovitaminose. Como factores associados a uma probabilidade aumentada de desenvolver hipoD grave foram encontrados: consumo de furosemida [OR=3,673 (1,232-10,956) $p=0,020$] e albumina $\leq 3,25$ [OR=5,617 (2,257-13,981) $p<0,001$] (Figura 3).

DISCUSSÃO

Nos últimos anos tem-se assistido a um crescente in-

Tabela 3 - Relação entre os três grupos de doentes estudados e a medicação crónica.

	Hipovitaminose				P*
	n	grave	moderada	normal	
Bifosfonatos	1	0	1	0	0,333
Corticoterapia	9	6	3	0	0,745
Antiepilépticos					
Valproato sódio	1	0	1	0	-
Carbamazepina	4	3	1	0	
Rifampicina	1	1	0	0	0,521
Diuréticos**	35	30	4	1	0,024

Existe uma maior percentagem de doentes medicados com diuréticos no grupo de doentes com hipoD grave ($p=0,024$) comparativamente com os outros dois grupos.

* Teste Qui-quadrado

** Furosemida

IF segundo Hipovitaminose D

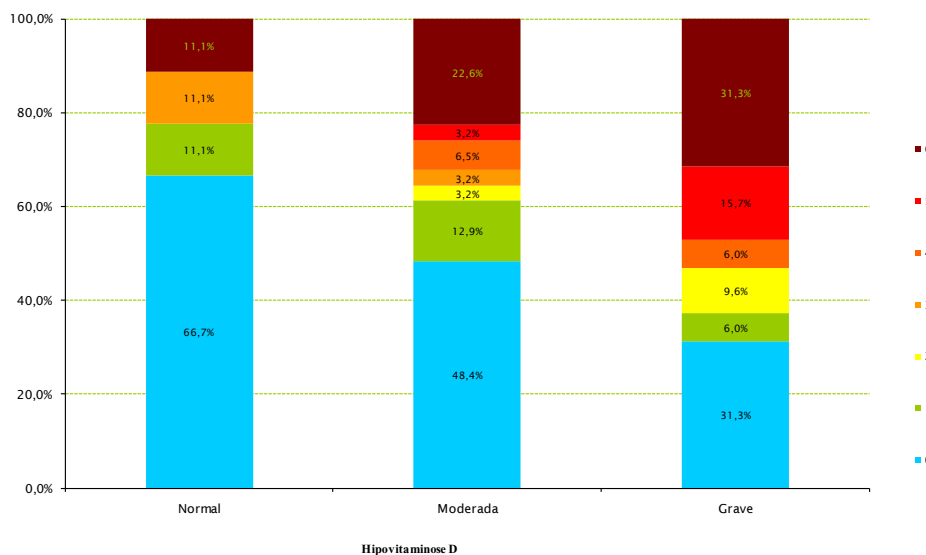


Fig. 1- Relação entre o Índice funcional (IF) e os três grupos.

O de hipoD grave apresenta uma maior percentagem de doentes com índices funcionais mais elevados. (Coeficiente de correlação Kendall's Tau-b=0,207, p=0,009).

teresse sobre as funções/acções extra-ósseas da vitamina D.¹⁷ Vários estudos demonstraram a associação entre hipoD e aumento da incidência de neoplasias malignas (cólon, mama e próstata), doença cardiovascular¹⁸ e doenças auto-imunes (esclerose múltipla, artrite reumatóide, diabetes mellitus, entre outras).¹⁹⁻²² Contudo, a prevalência em Portugal de hipoD em doentes internados permanece desconhecida. No nosso estudo a prevalência de hipoD grave foi de 67,5%, encontrando-se em concordância com estudos anteriores realizados noutros países.^{15,23-26} Inicialmente, apontámos como possíveis factores associados: média de idades e índices funcionais elevados, grande número de doentes acamados, elevado número de doentes com IRC, reduzida exposição solar e consumo crónico de furosemida.

A polimedicação com interferência na absorção/metabolização da vitamina D e o facto do estudo ter sido realizado nos meses de Abril e Maio, altura em que as reservas de 25(OH)D no organismo são já reduzidas^{27,28} provavelmente poderão ter também contribuído para esta prevalência tão elevada.

Diferentes estudos reportaram uma prevalência que varia entre os 20 e 61%.²⁹⁻³² Uma percentagem mais reduzida (57%) foi observada por Thomas *et al.*, em doentes norte-americanos.²⁸ Romagnoli *et al.*,³³ demonstrou uma prevalência de hipoD de 71,4% num estudo em doentes italianos hospitalizados, realizado no mês de Fevereiro. Ramel *et al.*, encontraram uma prevalência também elevada (71,9%) de hipoD em doentes idosos islandeses internados durante

o período de Junho a Março, mas não identificaram qualquer correlação com o estado nutricional dos doentes.³⁴

No entanto, devemos salientar que as diferenças de prevalência da vitamina D nos diversos estudos estão em grande parte relacionadas com o uso de diferentes métodos de determinação da 25(OH)D, na própria definição de hipoD e na redução de horas de exposição solar que sofrem os países em latitudes mais elevadas. Não admira por isso que ocorram prevalências elevadas de hipoD no Norte da Europa comparativamente com o Sul. Perante isto, salienta-se a importância da aplicação das recomendações, recentemente elaboradas pela American Endocrine Society, que aconselham o doseamento da 25(OH)D em indivíduos com risco de deficiência de vitamina D, definindo a deficiência de vitamina D como níveis de 25(OH)D inferior a 20 ng/mL, e a insuficiência como níveis entre 21-29 ng/mL.¹⁶

Na nossa amostra foi encontrada uma elevada percentagem de hipoD grave em doentes com reduzida actividade funcional (IF elevados no modelo de Katz modificado) e em doentes acamados.³⁵ Apesar de Portugal ser um país de muita exposição solar, a grande maioria dos doentes internados numa enfermaria de Medicina Interna apresenta grande dependência para as actividades de vida diária (AVDs) e muitos são acamados. A imobilização limita a exposição solar com conseqüente diminuição da síntese cutânea de vitamina D nestes doentes.

Relativamente à profissão, a nossa amostra apresentava 67,5% de doentes reformados e desses 42,3% sem

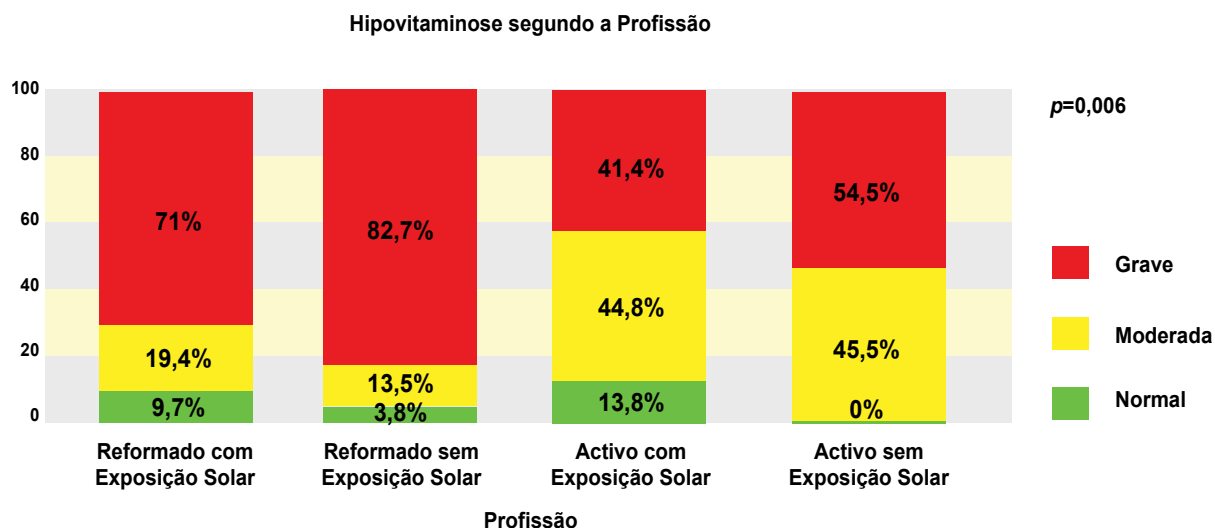


Fig. 2 - Relação entre os 3 grupos de níveis de 25(OH)D, profissão e exposição solar.

Existe uma maior percentagem de indivíduos com hipovitaminose D grave no grupo de indivíduos reformatados sem exposição solar. ($p=0,006$, Teste χ^2).

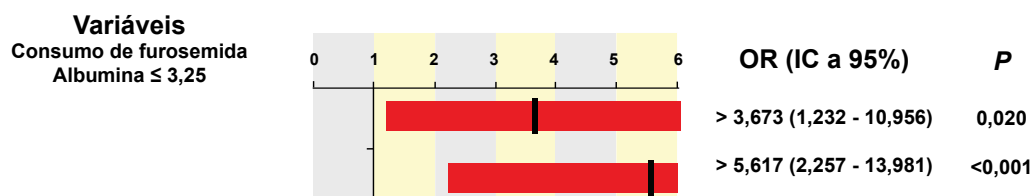


Fig. 3 - Factores associados a uma probabilidade aumentada de desenvolver hipovitaminose D grave (análise multivariada usando modelo de regressão logística*).

*O modelo está bem calibrado dado que valor-p do teste Hosmer and Lemeshow é 0,990. Na área sob a curva ROC 0,80 para um IC a 95% (0,77-0,92) o modelo apresenta uma sensibilidade de 77,8% e uma especificidade de 79,5%.

exposição solar. Ambos os grupos de reformatados (com e sem exposição solar) apresentavam uma elevada percentagem de doentes com hipoD grave comparativamente com os dois grupos de doentes activos, reforçando, mais uma vez, a inactividade e a imobilização no leito como potenciais factores de risco para o desenvolvimento desta hipovitaminose.

Um dos objectivos do estudo era relacionar as comorbilidades dos doentes com os níveis séricos de 25(OH)D. O grupo da hipoD grave apresentava uma maior percentagem de doentes com IRC ($p=0,011$). Esta associação poderá ser explicada pelo facto dos doentes com IRC terem produção de calcitriol (1,25-dihidroxitamina D) diminuída devido à redução da filtração glomerular, perda da alfa-1-hidroxilase, e supressão da actividade enzimática secundária à hiperfosfatemia. Assim, estes doentes têm deficiência de 1,25-dihidroxitamina D (calcitriol), assim como maior perda renal de proteínas transportadoras de vitamina D, reduzindo a 25-hidroxitamina D.^{36,37}

A anemia normocítica era também prevalente nos doentes com hipoD grave. Sim J et al.³⁸ num estudo com 554 indivíduos seguidos em diferentes clínicas, estudaram a

associação entre anemia e hipovitaminose D. Esse estudo não conseguiu demonstrar relação causal directa entre a anemia e o défice em 25(OH)D. Na nossa amostra, a elevada percentagem de doentes com anemia normocítica no grupo da hipoD grave relaciona-se com a coexistência de IRC. Dos 12 doentes com anemia, oito (66,7%) apresentavam IRC.

Foram também encontrados níveis significativamente elevados de PCR no grupo de hipoD grave. A PCR elevada pode traduzir um estado de resposta inflamatória sistémica presente nestes indivíduos e/ou uma desregulação do próprio sistema imunitário com aumento da susceptibilidade para adquirir infecções.²⁰

Um número reduzido de doentes encontrava-se medicado cronicamente com bifosfonatos e antiepilépticos.

Níveis de PTH e FA correlacionavam-se negativamente com os níveis de 25(OH)D ($p=0,001$ e $p=0,020$, respectivamente), o que confirma a associação desta hipovitaminose com o hiperparatiroidismo secundário e osteomalacia. Indirectamente esta associação reflecte as alterações no metabolismo fosfo-cálcio existentes nos doentes com hipoD. Doentes com hipoD apresentam uma secreção aumentada

Adenda:

	Intervalos de referência (laboratório HUC)
PTH- Hormona paratiróide	9-72 pg/mL
Cálcio	8,8-10,6 mg/dL
Fósforo	2,5-4,5 mg/dL
Magnésio	1,8-2,6 mg/dL
Albumina	3,5-5,2 g/dL
Brb total- Bilirrubina total	0,3-1,2 U/L
TGO- Transaminase glutâmico oxalacética	<35 U/L
TGP- Transaminase glutâmico pirúvica	<45 U/L
FA- Fosfatase alcalina	30-120 UI/L
Creatinina	0,72-1,18 mg/dL
PCR- proteína C-reactiva	<0,5 mg/dL

PTH (hiperparatiroidismo secundário). Por sua vez, a hipoD grave pode provocar osteomalacia com o conseqüente aumento dos níveis séricos de FA.

Para identificar potenciais variáveis associadas a uma probabilidade aumentada de desenvolver hipoD grave foi realizada análise multivariada usando modelo de regressão logística que permitiu eliminar potenciais variáveis de confusão. Nessa análise uma das variáveis identificadas foi o consumo crónico de furosemida [OR=3,673 (1,232-10,956), $p=0,020$]. De realçar o papel dos diuréticos da ansa, que influenciam o equilíbrio do cálcio aumentando a sua excreção. O balanço negativo de cálcio tem sido associado a diminuição da densidade mineral óssea e a um aumento no risco de fracturas da anca.³⁷ O elevado consumo de furosemida no grupo da hipoD grave poderá estar relacionado com o facto de estar indicado no edema associado a insuficiência renal, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência hepática, hipertensão arterial, comorbilidades comuns em doentes internados.

Em análise multivariada, a hipoalbuminemia também foi identificada como estando associada a hipoD grave [OR=5,617 (2,257-13,981), $p<0,001$]. Este facto poderá estar relacionado com os défices dietéticos de alguns desses doentes relativamente a fontes alimentares ricas em vitamina D (38) e com síndrome de malabsorção inerente à própria idade. Vários estudos com doentes internados têm identificado a hipoalbuminemia como marcador de mau prognóstico. A sua associação com hipoD grave só reforça a importância que esta hipovitaminose tem no prognóstico de doentes internados.³⁹⁻⁴²

Finalmente, após análise da Carta de Alta dos nossos doentes verificámos que os médicos não estão suficientemente sensibilizados para a questão do hiperparatiroidismo secundário e alteração do metabolismo fosfo-cálcio, assim como o respectivo tratamento, pois o tratamento da hipoD não é aí mencionado. Existe uma tendência à subvalorização da hipoD, assim como o estado de má nutrição protei-

no-calórico que lhe está associado.⁴³

O nosso estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente o facto de ser um estudo transversal e a natureza causal das associações determinadas não poder ser aplicada. Outras das limitações inclui o período de recolha de dados (apenas dois meses), pois existem estudos que descrevem variações sazonais dos níveis de 25(OH)D e a própria definição usada para hipoD grave, uma vez que foi baseada em trabalhos realizados noutros países e actualmente ainda não existe uma definição universalmente aceite de hipoD grave. O tamanho da amostra ($n=123$ doentes), a dificuldade na colheita de dados relativamente aos hábitos dietéticos, a dificuldade na quantificação exacta do nº de horas/dia de exposição solar e do índice de massa corporal (IMC) foram também limitações do estudo.

CONCLUSÃO

Em Portugal, até à data não existem estudos de prevalência de hipovitaminose D em doentes internados. Doenças crónicas que envolvem o metabolismo da vitamina D como a doença renal crónica, a imobilização, a desnutrição podem contribuir para uma diminuição da vitamina D circulante no organismo.

No nosso estudo encontrámos uma elevada prevalência de hipoD em doentes internados num Serviço de Medicina Interna. Factores de riscos conhecidos como a idade, a insuficiência renal crónica, o índice funcional elevado, pouca exposição solar e o estado de acamado eram mais frequentes no grupo dos doentes com hipoD grave. No entanto, a análise multivariada revelou que eram os indivíduos com consumo crónico de furosemida e hipoalbuminemia, que apresentavam uma probabilidade aumentada de desenvolver hipoD grave.

Como o estudo foi realizado em doentes internados, não podemos generalizar os resultados obtidos para a população geral. No entanto, a elevada prevalência de hipoD dá-nos uma ideia da dimensão do problema no nosso país,

particularmente em doentes internados. Sabe-se hoje que a ingestão adequada de vitamina D nas doses recomendadas ou o uso de multivitamínicos poderá ser insuficiente para restaurar as reservas de vitamina D. Tendo em conta os potenciais efeitos adversos da hipoD no esqueleto ósseo e noutros sistemas, a determinação e monitorização dos níveis séricos de 25(OH)D, assim como a adequada suplementação, devem ser consideradas à data do internamento, em doentes com elevado risco de hipoD. Doentes com elevado risco fracturário, IRC, hipoalbuminémia e consumo crónico de furosemida será apropriado o doseamento da 25(OH)D, de modo a garantir a suplementação adequada de vitamina D.

Futuros estudos deverão investigar o efeito da suple-

mentação de cálcio e vitamina D em idosos institucionalizados, uma vez que são um grupo de maior risco para esta hipovitaminose. Outro tema de interesse é a acção da vitamina D na regulação da resposta imunitária, nomeadamente na resposta imune às infecções que são um dos principais motivos de internamento do doente idoso num serviço de Medicina Interna.

CONFLITO DE INTERESSES

Não declarado.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não declaradas.

REFERÊNCIAS

- Ryan P, Dixon T. Prevalence of vitamin D inadequacy in patients attending a metabolic bone clinic in Medway. *Curr Med Res Opin* 2006;22(1):211-216.
- Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *BMJ* 2005;330(7490):524-526.
- Andreassen H, Rix M, Brot C, Eskildsen P. Regulators of calcium homeostasis and bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33(10):1087-1093.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-281.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular diseases. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1678S-1688S.
- Timpini A, Pini A, Tantucci C, Cossi S, Grassi V. Vitamin D and health status in elderly. *Intern Emerg Med*. 2011;6(1):11-21.
- Omdahl JL, Garry PJ, Hunsaker LA, Hunt WC, Goodwin JS. Nutritional status in a healthy elderly population: vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1982;36(6):1225-1233.
- Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG Jr, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995;274(21):1683-1686.
- Silva L, Freitas J, Sampaio L, Terroso G, Pinto JM, Veludo V, et al. Níveis séricos de vitamina D em portugueses com fracturas de fragilidade. *Acta Reumatol Port* 2010;35(3):352-357.
- Canhão H, Fonseca JE, Queirós MV. Avaliação de hábitos alimentares e estilos de vida numa população portuguesa - factores de risco e de protecção para a osteoporose. *Acta Reumatol Port* 2006;31(4):331-339.
- Lucas R, Costa L, Barros H. Ingestão de cálcio e vitamina D numa amostra urbana de mulheres Portuguesas. *Arquivos de Medicina* 2005;19:7-14.
- van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995;346(8969):207-210.
- Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int* 2003;14(7):577-582.
- Hahn TJ. Drug-induced disorders of vitamin D and mineral metabolism. *Clin Endocrinol Metab*. 1980;9(1):107-127.
- Fardellone P, Sebert JL, Garabedian M, Bellony R, Maamer M, Agbomson F, et al. Prevalence and biological consequences of vitamin D deficiency in elderly institutionalized subjects. *Rev Rhum Engl Ed* 1995;62(9):576-581.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-1930.
- Canhão H. Vitamina D: Aplicações e Perspectivas. *Acta Reumatol Port* 2007;32(3): 201-203.
- McGreevy C, Williams D. New insights about vitamin d and cardiovascular disease: a narrative review. *Ann Intern Med* 2011;155(12):820-826.
- Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22(2):142-146.
- Cherniack EP, Florez H, Ross BA, Troen BR, Levis S. Hypovitaminosis D in the elderly: from bone to brain. *J Nutr Health Aging* 2008;12(6):366-373.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22(4):477-501.
- Muscarella S, Filabozzi P, D'Amico G, Mascia ML, Annese MA, Scillitani A et al. Vitamin D status in inpatients admitted to an Internal Medicine department. *Horm Res* 2006;66(5):216-220.
- Williams S, Malatesta K, Norris BS, Norris K. Vitamin D and Chronic Kidney Disease. *Ethn Dis* 2009;19(4 Suppl 5):S5-S8-S11.
- Bhattoa HP, Bettembuk P, Ganacharya S, Balogh A. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. *Osteoporos Int* 2004;15(6):447-451.
- Harris SS, Soteriades E, Coolidge JA, Mudgal S, Dawson-Hughes B. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4125-4130.
- Cannell JJ, Hollis BW. Use of Vitamin D in Clinical Practice. *Altern Med Rev* 2008;13(1): 6-20.
- Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010;235(9):1034-1045.
- Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338(12):777-783.
- Zamboni M, Zoico E, Tosoni P, Zivelonghi A, Bortolani A, Maggi S, et al. Relation between vitamin D, physical performance and disability in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57(1):M7-M11.
- Sato Y, Asoh T, Kondo I, Satoh K. Vitamin D deficiency and risk of hip fracture among disabled elderly stroke patients. *Stroke* 2001;32(7):1673-1677.
- Larrosa M, Gratacos J, Vaquero M, Prat M, Campos F, Roqué M. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly institutionalized residents: influence of substitutive treatment. *Med Clin (Barc)* 2001;117(6):611-614.
- Lyman D. Undiagnosed Vitamin D Deficiency in the Hospitalized Patient. *Am Fam Physician* 2005;71(2):299-304.
- Romagnoli E, Caravella P, Scamecchia L, Martinez P, Minisola S. Hypovitaminosis D in an Italian population of healthy subjects and hospitalized patients. *Br J Nutr* 1999;81(2):133-137.
- Ramel A, Jonsson PV, Bjornsson S, Thordsdottir I. Vitamin D deficiency and nutritional status in elderly hospitalized subjects in Iceland. *Public Health Nutr* 2009;12(7):1001-1005.

- ARTIGO ORIGINAL
35. Maeda SS, Kunii IS, Lilian FH, Lazaretti-Castro M. Increases in summer 25-hydroxyvitamin D (25OHD) in elderly subjects in São Paulo, Brazil vary with age, gender and ethnicity. *BMC Endocr Disord* 2010;10:12.
 36. Cuppari L, Garcia-Lopes MG. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease patients: prevalence and treatment. *J Ren Nutr* 2009;19(1):38-43.
 37. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Loop diuretics increase bone turnover and decrease BMD in osteopenic postmenopausal women: results from a randomized controlled study with bumetanide. *J Bone Miner Res* 2006;21(1):163-170.
 38. Sim JJ, Lac PT, Liu IL, Meguerditchian SO, Kumar VA, Kujubu DA, *et al.* Vitamin D deficiency and anemia: cross-sectional study. *Ann Hematol* 2010;89(5):447-452.
 39. Furman EF. Undernutrition in older adults across the continuum of care: nutritional assessment, barriers, and interventions. *J Gerontol Nurs* 2006;32(1):22-27.
 40. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for Bone Loss and Fractures and Therapeutic Implications. *Endocr Rev* 2001;22(4):477-501.
 41. Vahedi A, Lotfinia I, Sad RB, Halimi M, Baybordi H. Relationship between admission hypoalbuminemia and inhospital mortality in acute stroke. *Pak J Biol Sci* 2011,14(2):118-122.
 42. Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S, Hirai M, Kotani K, Ishida K, S *et al.* A simple risk score to predict in-hospital death of elderly patients with acute decompensated heart failure-hypoalbuminemia as an additional prognostic factor. *Circ J*. 2009;73(12):2276-2281.
 43. Lyman D. Undiagnosed Vitamin D Deficiency in the Hospitalized Patient. *Am Fam Physician* 2005;71(2):299-304.