

Prevalência de hipercalciúria em mulheres na pós-menopausa com osteoporose

Prevalence of hypercalciuria in postmenopausal women with osteoporosis

Maurício Carvalho^{1,2}, Carolina Aguiar Moreira Kulak¹,
Victória Zegbi Cochenski Borba¹

RESUMO

Objetivo: Analisar a prevalência de hipercalciúria em mulheres na pós-menopausa com osteoporose e avaliar associação de hipercalciúria com parâmetros clínicos e do metabolismo osteomineral. **Sujeitos e métodos:** Foram estudadas 127 mulheres. A calciúria foi determinada em urina de 24 horas. A DMO foi medida em coluna lombar e fêmur por dupla emissão de energia (DXA). **Resultados:** A média de idade foi de 64 ± 8 anos. De acordo com a excreção urinária de cálcio, as pacientes foram divididas em normo e hipercalciúricas (HC). Das 127 pacientes, 19 (15%) foram classificadas como HC. Houve diferença entre os grupos apenas na idade de início da menopausa (46 ± 6 vs. 50 ± 3 anos HC, $p < 0,0005$). Não houve associação entre calciúria e idade, IMC, DMO, cálcio, fósforo, PTH e fosfatase alcalina. **Conclusão:** A HC é frequente em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, e a medida da calciúria deve ser incluída na investigação dessas pacientes. Arq Bras Endocrinol Metab. 2012;56(1):1-5

Descritores

Hipercalciúria; osteoporose; densidade óssea; hormônio paratireoideio

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of hypercalciuria (HC) in postmenopausal women with osteoporosis and its relationship with clinical data and bone mineral metabolism. **Subjects and methods:** Calciuria was measured in 24-hour urine samples of 127 women. BMD was measured in the lumbar spine and femur by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). **Results:** Mean age (\pm SD) was $64 (\pm 8)$ years. According to urinary calcium excretion, patients were divided into normo- and hypercalciuric (HC). Of the 127 patients, 19 (15%) were classified as HC. The only difference between the groups was the age of onset of menopause (46 ± 6 vs. 50 ± 3 years HC, $p < 0.0005$). No association was found between calciuria and age, BMI, BMD, calcium, phosphorus, PTH, and alkaline phosphatase. **Conclusion:** HC is frequent in postmenopausal women with osteoporosis, and calciuria measurement should be included in the investigation of these patients. Arq Bras Endocrinol Metab. 2012;56(1):1-5

Keywords

Hipercalciúria; osteoporosis; bone density; parathyroid hormone

¹ Departamento de Clínica Médica e Serviço de Endocrinologia e Metabologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

² Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, PR, Brasil

Correspondência para:

Maurício Carvalho
Hospital de Clínicas,
Universidade Federal do Paraná,
Departamento de Clínica Médica
Rua General Carneiro, 181, 10º andar
80060-900 – Curitiba, PR, Brasil
carvalho@mais.sul.com.br

Recebido em 7/Fev/2011
Aceito em 5/Jan/2012

INTRODUÇÃO

A osteoporose é definida como um distúrbio esquelético caracterizado por diminuição da massa e deterioração da microarquitetura óssea, que leva à piora da qualidade do osso e, por consequência, ocasiona aumento do risco de fraturas por fragilidade (1). A medida da densidade mineral óssea, por meio da absorciometria

de raios X de dupla energia (DXA), é utilizada como meio diagnóstico e representa aproximadamente 70% da massa óssea total. A Organização Mundial da Saúde definiu osteoporose como densidade mineral óssea (DMO) menor que 2,5 desvios-padrão abaixo da média de uma população de adultos jovens (2).

A osteoporose é tradicionalmente classificada como primária ou secundária. O termo osteoporose primária aplica-se à perda óssea associada ao processo de envelhecimento e, nas mulheres, às perdas adicionais relacionados à menopausa. A osteoporose na pós-menopausa é caracterizada por perda progressiva da massa óssea, que se inicia na menopausa em função da deficiência de estrógeno, o que ocasiona maior reabsorção óssea. A osteoporose secundária, por sua vez, é causada por várias doenças de cunho sistêmico, ou até mesmo por uso de algumas medicações (3). Em ambas as situações, independentemente da causa principal da osteoporose, outros fatores podem agravar a perda óssea, como, por exemplo, deficiência de vitamina D, hiperparatireoidismo secundário e também a hipercalcúria (4). Acredita-se que a hipercalcúria idiopática, caracterizada por aumento do cálcio urinário na vigência de normocalcemia, pode estar envolvida na patogênese da diminuição da massa óssea. Entretanto, a prevalência e a relevância da hipercalcúria neste contexto clínico ainda necessitam ser mais bem elucidadas. Alguns estudos que avaliaram mulheres na pós-menopausa com osteoporose demonstraram incidência de hipercalcúria entre 10% e 20% dos casos (4-7). Além disso, Giannini e cols. mostraram que a hipercalcúria foi um fator significativo na redução da massa óssea (5).

Os objetivos deste estudo foram analisar a prevalência de hipercalcúria em mulheres com osteoporose na pós-menopausa atendidas no Ambulatório de Doenças Ósseas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e avaliar possível associação de hipercalcúria com DMO.

SUJEITOS E MÉTODOS

Sujeitos

Foi realizado um estudo transversal e retrospectivo, com revisão detalhada dos prontuários das pacientes em pós-menopausa com diagnóstico de osteoporose. A menopausa foi definida como ausência de sangramento menstrual por pelo menos um ano e osteoporose como T score menor que 2,5 desvios-padrão abaixo da média de uma população de adultos jovens, medido pela DXA.

Foram incluídas, de modo consecutivo, mulheres encaminhadas para primeira consulta no Ambulatório de Doenças Ósseas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), no período de

2005 a 2008. As pacientes foram encaminhadas por variadas razões, que incluíam: o próprio diagnóstico de osteoporose por DXA, perda de altura, dores ósseas ou história de fraturas. Foram excluídas mulheres com causas secundárias de osteoporose como: antecedentes de gastrectomia, ressecção intestinal, distúrbios de alimentação, alcoolismo, imobilização prolongada ou uso de drogas sabidamente capazes de alterar o metabolismo ósseo, como glicocorticoides, bisfosfonatos, anticonvulsivantes, cálcio e vitamina D.

As informações foram obtidas por meio de questionário aplicado rotineiramente na primeira consulta e pela revisão de prontuários. Dados demográficos, clínicos e do metabolismo osteomineral foram extraídos, como idade, época da menopausa, doenças prévias e familiares, uso de terapia de reposição hormonal, história de fraturas e de nefrolitíase. A ingestão de cálcio foi quantificada por questionário específico. A pressão arterial, altura, peso e índice de massa corporal foram mensurados.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do HC-UFPR.

Bioquímica sérica e urinária

Os resultados dos exames de sangue e de urina realizados pelas pacientes na primeira consulta foram analisados. A coleta de sangue foi realizada após 12 horas de jejum, sendo dosados creatinina, cálcio, fósforo e fosfatase alcalina nos aparelhos ADVIA650 (Bayer, Leverkusen, Alemanha). A dosagem de paratormônio intacto (PTH) sérico foi realizada por técnica de quimioluminescência (DPC, Immulite 2000, Los Angeles, EUA, com valores de referência entre 10 a 65 pg/mL). A medida da calciúria foi realizada com uma amostra de urina de 24 horas. A presença de hipercalcúria foi definida como excreção urinária de cálcio maior que 250 mg/dia ou igual ou maior que 4 mg/kg por dia, em dieta habitual. Todos os exames laboratoriais foram realizados no laboratório central do HC-UFPR, setor de bioquímica.

Densitometria óssea

A densitometria óssea foi realizada nos sítios da coluna lombar e fêmur no Serviço de Endocrinologia do HC-UFPR (SEMPR), por um único operador. O exame foi realizado em um densitômetro de dupla emissão de energia (DXA), em um equipamento Hologic QDR1000/W (Hologic, Bedford, MA, USA). Os re-

sultados foram expressos em gramas/cm² e em desvios-padrão dos valores normais fornecidos pelo valor de referência do aparelho (T escore). O coeficiente de variabilidade do serviço é de 0,46% para coluna lombar e de 0,52% para o fêmur proximal.

Análise estatística

Os resultados são expressos como média ± desvio-padrão. Para determinar diferenças estatísticas entre as médias, foi utilizado o teste *t* de Student para amostras não pareadas e com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para dados que não apresentavam essa distribuição. Regressão logística e análise de regressão múltipla foram empregadas para avaliar relações entre variáveis. O nível de significância adotado foi menor que 5% ($p < 0,05$). Foi utilizado o *software* Minitab versão 11.1 (Minitab Inc., State College, PA, USA) para análise dos dados.

RESULTADOS

Foram analisados durante o período 469 pacientes. Destes, 127 mulheres preencheram os critérios de inclusão propostos. Os principais achados clínicos e antropométricos do grupo estudado estão resumidos na tabela 1 e os dados bioquímicos sanguíneos e o cálcio urinário, na tabela 2. Das pacientes estudadas, a média de idade foi 64 ± 8 anos, sendo de 17 ± 9 o tempo de menopausa. Além disso, 29 (23%) usavam terapia de reposição hormonal, 62 (49%) relatavam fratura óssea e 17 (13%) referiam história de cálculo renal. A média dos T escores no fêmur foi de $-2 \pm 0,9$ e, na coluna lombar, de $-3,3 \pm 0,7$.

De acordo com a excreção urinária diária de cálcio, as pacientes foram divididas em normo (NHC) e hipercalcúricas (HC). Das 127 pacientes, 19 (15%) foram classificadas como hipercalcúricas, com excreção média de cálcio de 375 ± 182 mg/dia (Tabela 3). Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos apenas em relação à idade de início da menopausa (menor no grupo da normocalcúria, 46 ± 6 vs. 50 ± 3 anos, $p < 0,0005$).

No grupo HC, a análise de regressão múltipla não revelou associação significativa entre excreção urinária de cálcio e idade, IMC, pressão arterial, densidade óssea lombar e femoral, cálcio e fósforo séricos, PTH e fosfatase alcalina. O mesmo foi observado em relação às pacientes NHC.

Apesar de haver proporção maior de pacientes com PTH acima da faixa de referência (34%) no grupo NHC comparado às pacientes HC (18%), a diferença não se mostrou significativa ($p = 0,82$, chi-quadrado). História prévia de fraturas (9 no grupo HC vs. 51 no grupo NHC) e de cálculo renal (4 no HC e 17 no NHC) também não foi significativamente diferente.

Tabela 1. Parâmetros clínicos e antropométricos (n = 127)*

Parâmetro	Valores
Idade	64 ± 8 anos
Idade da menopausa	47 ± 6 anos
Intervalo desde a menopausa	17 ± 9 anos
IMC	27 ± 5 kg/m ²
PA sistólica/diastólica	$137 \pm 19/82 \pm 11$ mmHg
Ingestão diária de cálcio	554 ± 364 mg/dia

* Dados apresentados como média ± desvio-padrão.

Tabela 2. Parâmetros bioquímicos*

Parâmetro	Valores	Referência
Creatinina sérica	$0,83 \pm 0,18$	0,7-1,2 mg/dL
PTH	103 ± 39	10-72 pg/mL
Cálcio sérico	$9,3 \pm 0,5$	8,5-10,5 mg/dL
Fósforo sérico	$3,5 \pm 0,6$	2,5-5,0 mg/dL
Fosfatase alcalina	213 ± 127	50-250 UI/l
Cálcio urinário	157 ± 120	60-250 mg/dia

* Dados apresentados como média ± desvio-padrão.

Tabela 3. Comparação entre os grupos

	Normocalcúria (n = 108)	Hipercalcúria (n = 19)	P
Idade (anos)	64 ± 8	64 ± 6	ns
Idade da menopausa (anos)	46 ± 6	50 ± 3	0,0005
Intervalo desde a menopausa (anos)	18 ± 9	15 ± 8	ns
IMC (kg/m ²)	26 ± 5	28 ± 5	ns
PA sistólica/diastólica	$136 \pm 20/82 \pm 11$	$143 \pm 17/86 \pm 12$	ns
Ingestão de cálcio (mg/dia)	547 ± 370	599 ± 337	ns
Creatinina sérica (mg/dL)	$0,85 \pm 0,18$	$0,8 \pm 0,2$	ns
PTH (pg/mL)	107 ± 40	77 ± 17	ns
Cálcio sérico (mg/dL)	$9,2 \pm 1$	$9,5 \pm 0,9$	ns
Fósforo sérico (mg/dL)	$3,5 \pm 0,6$	$3,4 \pm 0,6$	ns
Fosfatase alcalina (UI/l)	216 ± 133	205 ± 98	ns
Cálcio urinário (mg/dia)	110 ± 60	375 ± 182	0,0001
T escore fêmur	$-2,1 \pm 0,9$	$-1,7 \pm 0,7$	ns
T escore lombar	$-3,3 \pm 0,7$	$-3,2 \pm 0,6$	ns

DISCUSSÃO

Neste estudo, a HC esteve presente em 15% das pacientes analisadas, valor este semelhante a alguns estudos (4,5), porém superior ao trabalho de Tannenbaum e cols., que encontraram uma incidência de 10% (7). Alguns autores demonstraram correlação negativa entre a HC e a densidade óssea, ou seja, quanto maior a HC menor a DMO (4). Os dados aqui apresentados, analisados por regressão múltipla e logística, não revelaram essa associação, provavelmente pelo pequeno número de pacientes com hipercalcúria. Além disso, talvez o longo período de menopausa (maior que 15 anos em média) na primeira consulta e a presença apenas de pacientes com osteoporose (as pacientes com redução de massa óssea foram excluídas) também possam justificar esse fato.

Na hipercalcúria pelo menos quatro mecanismos podem estar envolvidos: hiperabsorção intestinal de cálcio, perda renal primária de cálcio, perda tubular de fosfato e aumento da reabsorção óssea (6). É geralmente aceito que a hipercalcúria pode estar envolvida na patogênese da osteoporose. Na falta de resposta compensatória, a hipercalcúria predispõe ao balanço negativo de cálcio e aumento da atividade osteoclástica e remodelação óssea. Por outro lado, estudos demonstraram que o controle da hipercalcúria, com o uso de diuréticos tiazídicos, reduz a perda óssea, podendo até recuperar a massa óssea em mulheres e homens com osteoporose (8-10). Vários protocolos recomendam que na investigação dos pacientes com osteoporose deva ser incluída, entre outros exames, a calciúria de 24 horas.

Nota-se também que, em dieta habitual, as pacientes apresentaram baixa ingestão de cálcio (554 ± 364 mg/dia), o que pode agravar a perda de massa óssea. O consumo de cálcio recomendado, de 1.000-1.200 mg/dia para adultos, compensa a heterogeneidade da população no controle da homeostasia do cálcio.

A ingestão recomendada de cálcio (na presença de estoque adequado de vitamina D) reduz a perda óssea e também diminui o número de fraturas em mulheres na pós-menopausa com mais de 60 anos e com baixa ingestão de cálcio (11). A melhor fonte de cálcio é o alimento, principalmente os produtos lácteos. Os suplementos de cálcio (tomados em doses divididas) são fontes alternativas para as mulheres incapazes de consumir quantidade necessária de cálcio na dieta. A presença de nefrolitíase relacionada ao consumo aumentado de suplementos de cálcio foi demonstrada em pelo menos um estudo, no qual a prevalência de nefrolitíase era

17%. Entretanto, esse aumento foi relacionado à ingestão dietética e de suplementos superior a 2.000 mg de cálcio ao dia e também à utilização concomitante de vitamina D (12).

Um dado que chama a atenção é a prevalência de hiperparatireoidismo, que acreditamos ser secundário, já que nenhuma paciente neste estudo apresentou cálcio sérico acima do valor de referência. O PTH médio de todas as pacientes estudadas foi de 103 ± 39 pg/mL, 107 ± 40 no grupo NHC e 77 ± 17 no grupo HC, com 34% e 18% acima do valor de referência, respectivamente no grupo NHC e HC. A diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa, tanto para os valores absolutos quanto para a proporção acima dos valores de referência. A causa mais provável para esse achado é a hipovitaminose D, frequentemente encontrada em mulheres na pós-menopausa (13). A deficiência de vitamina D ocasiona menor absorção intestinal de cálcio. Como consequência, o nível de PTH e a reabsorção óssea aumentam. Além disso, ocorre diminuição dos níveis de cálcio na urina. Este último mecanismo pode ter subestimado a presença de HC neste estudo. Infelizmente, a vitamina D não foi dosada em nosso trabalho.

Em conclusão, os dados deste estudo demonstram que a hipercalcúria é frequente em mulheres com osteoporose na pós-menopausa em nosso meio, mesmo na vigência de consumo baixo de cálcio pela dieta. Apesar de não haver correlação entre DMO e níveis urinários de cálcio, acreditamos que a medida da calciúria é fundamental na investigação de pacientes com osteoporose. Além disso, ao melhorar o balanço entre ingestão e excreção, o controle da hipercalcúria é benéfico no tratamento da osteoporose.

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement. 2000;17:1-45.
2. Kanis JA, Melton LJ, 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9:1137-41.
3. Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32:115-34.
4. Cerda Gabaroi D, Peris P, Monegal A, Albaladejo C, Martinez MA, Muxi A, et al. Search for hidden secondary causes in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause.* 2010;17:135-9.
5. Giannini S, Nobile M, Dalle Carbonare L, Lodetti MG, Sella S, Vittadello G, et al. Hypercalcemia is a common and important finding in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:209-13.

6. Odvina CV, Poindexter JR, Peterson RD, Zerwekh JE, Pak CY. Intestinal hyperabsorption of calcium and low bone turnover in hypercalciuric postmenopausal osteoporosis. *Urol Res.* 2008;36:233-9.
7. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D, et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4431-7.
8. Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, Clearwater JM, Horne AM, Evans MC, et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med.* 2000;109:362-70.
9. Adams JS, Song CF, Kantorovich V. Rapid recovery of bone mass in hypercalciuric, osteoporotic men treated with hydrochlorothiazide. *Ann Intern Med.* 1999;130:658-60.
10. LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, Scholes D, Barlow WE. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;133:516-26.
11. The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2006;13:862-77.
12. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006;354:669-83.
13. Bandeira F, Griz L, Freese E, Lima DC, Thé AC, Diniz ET, et al. Vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women living in the tropics. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54:227-32.