



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

JOSÉ CLÁUDIO DE JESUS HENRIQUES

A VITAMINA D E AS QUEDAS NOS IDOSOS

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DR. MANUEL TEIXEIRA VERÍSSIMO**

01/2014

Resumo

Numa comunidade tendencialmente mais envelhecida, as quedas revelam-se um importante tópico de intervenção da saúde pública, dado que são as principais responsáveis por lesões não intencionais na terceira idade. O objectivo desta investigação prende-se com a prevenção deste incidente através da vitamina D, averiguando se a sua suplementação diminui a incidência destes eventos em contraposição com placebo ou ausência de tratamento em ensaios clínicos randomizados. Para tal, foi efectuada uma pesquisa na base de dados da PubMed desenhada a partir do método P. I. C. O., que resultou em 75 composições científicas passivas de selecção e análise. Foram submetidos a avaliação integral 18 artigos, 11 com qualidade superior para análise primária e os restantes 7 para análise de sensibilidade, de modo a averiguar o *effect size* nos resultados atingidos. Um total de 5693 idosos na análise primária e 16280 na análise secundária, com idades médias de 76,7 e 77,7, respectivamente, tinham sido submetidos a diferentes estudos com vitamina D ou diferentes análogos e avaliados para a incidência de quedas. Em todos os estudos que avaliaram doses maiores de vitamina D intervaladas, os resultados não evidenciaram benefício na suplementação. Os estudos que submeteram os participantes a posologias com doses elevadas entre as 700 – 1000 UI diárias revelaram um potencial benefício na diminuição de quedas, particularmente nos indivíduos com concentração sérica de vitamina D insuficiente. Os estudos deste género que não revelaram esta tendência apresentaram pobre qualidade no registo de quedas ou óptimos valores séricos de vitamina D dos seus participantes na visita *baseline*. A suplementação com vitamina D em doses diárias revela-se, portanto, potencialmente terapêutica na diminuição da incidência de quedas, embora sejam necessários mais estudos esclarecedores e com melhor qualidade de desenho, registo e direccionados primariamente a este *outcome*.

Palavras-chave: Vitamina D, Quedas, Idosos, Placebo, Suplementação, ECR

Abstract

In a community more and more aged, accidental falls are an important issue of public health service since they're primarily responsible for unintentional injury in the elderly. The main goal of this investigation regards the prevention of this event through vitamin D supplementation, enquiring if there is benefit compared with placebo groups or absent treatment in randomized controlled trials. For this purpose, a search in PubMed database was performed using the P. I. C. O. method that resulted in 75 compositions worthy of selection and analysis. 18 articles were selected, 11 of them with best quality for primary analysis and the remaining 7 for sensitivity analysis, in order to check the effect size on the results obtained. A total of 5693 elderly in primary analysis and 16280 in secondary analysis, with mean ages 76,7 and 77,7, respectively, who have been submitted to different studies with vitamin D or different analogues and evaluated for the incidence of falls. In every study measuring the effect of higher doses of vitamin D in different intervals, results did not demonstrate any potential benefit in supplementation. However, studies that submitted participants to high daily doses, ranging from 700 to 1 000 IU, proved a potential benefit towards decreasing the rate of falls, particularly in individuals with low serum status of 25(HO)D. This kind of studies that did not match this trend presented low quality in the assessment of falls or optimal serum status of 25(HO)D at baseline visit. Therefore, the supplementation of vitamin D with daily doses seems to be potentially therapeutic in diminishing the incidence of falls, though more studies are needed with better quality regarding design, assessment and heading primarily towards this outcome.

Keywords: Vitamin D, Falls, Elderly, Placebo, Supplementation, RCT

Índice Geral

1.	Introdução.....	8
1.1	As Quedas	9
1.2	A Vitamina D	10
2.	Metodologia.....	12
2.1	Formulando a Pergunta de Investigação	12
2.2	Seleção de Material Bibliográfico	13
2.3	Crerios de Inclusão e Exclusão	14
3.	Resultados.....	17
3.1	Análise Primária	17
3.2	Análise Secundária.....	24
4.	Discussão.....	29
5.	Conclusão	33
	Agradecimentos.....	35
6.	Referências Bibliográficas.....	36

Lista de Abreviaturas

25(HO)D	25-hidroxivitamina D
AVC	Acidente Vascular Cerebral
Ca	Ca
CrCl	<i>Clerarence</i> da Creatinina
DGS	Direcção Geral de Saúde
ECR	Ensaio Clinico Randomizado
HR	<i>Hazard Ratio</i>
MeSH	<i>Medical Subjects Headings</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
HPT	Hormona Paratiroideia
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RR	Risco Relativo
UI	Unidades Internacionais
VS.	<i>Versus</i>

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Termos de pesquisa.	13
Tabela 2 – Modo de pesquisa no motor de busca da PubMed.	14
Tabela 3 – Artigos submetidos a avaliação.	17
Tabela 4 – Descrição pormenorizada dos artigos seleccionados para análise primária 24	
Tabela 5 – Descrição pormenorizada dos artigos incluídos na análise secundária 28	

Índice de Figuras

Figura 1 – Passos de selecção dos trabalhos passíveis de avaliação.....	15
--	----

1. Introdução

Com o enriquecimento do leite e derivados em vitamina D, pensou-se que a batalha contra o raquitismo estaria ganha; todavia, o raquitismo é apenas a ponta do icebergue do espectro de doenças associadas à deficiência desta vitamina.(1) Mais de 50% da população mundial tem níveis séricos de vitamina D abaixo dos 30ng/mL recomendados, segundo a Declaração Portuguesa da Vitamina D(2), e para prevenir a sua deficiência em 97% dos adultos e crianças é necessária a suplementação diária de 600 a 800 UI. Estas dosagens provaram reduzir o risco de quedas em 34% dos adultos com 65 ou mais anos, contribuindo para o equilíbrio, funcionalidade e ganho de força muscular nos membros inferiores em estudos clínicos randomizados duplamente cegos.(3) Estes resultados municiam de importância a suplementação com vitamina D, uma vez que 30% dos idosos com mais de 65 anos caem pelo menos uma vez por ano e 75% desses sofrem lesão decorrente.(4)

No entanto, a suplementação com altas doses pode ser nociva em doentes com níveis séricos de vitamina D já elevados, insuficiência renal ou hepática ou problemas vasculares.(5) De facto, Messinger-Rapport, B. cita que em mulheres com 70 e mais anos as doses anuais elevadas de vitamina D, na ordem das 500 000 unidades em toma única, aumentavam a incidência de queda em 15% e o risco de fracturas em 25% em relação ao grupo placebo(6). Estudos observacionais comprovam a associação íntima entre doença e concentrações deficitárias de vitamina D; não obstante, há ensaios clínicos randomizados recentes que concluíram não haver relação entre o risco de doença e a suplementação com vitamina D, apontando antes no sentido de que a deficiência de vitamina D é consequência de doença antes de ser causa de doença.(5) É neste complô de paradigmas e dúvidas que se prende a necessidade deste trabalho. Pretende-se, através desta revisão, acrescentar respostas à

problemática da suplementação de vitamina D no tratamento de doença, nomeadamente na prevenção de quedas nos idosos.

1.1 As Quedas

A OMS (7) define queda como sendo um evento que resulta no repouso inadvertido de uma pessoa no chão, solo ou outro nível inferior(7). Com o avançar da idade, o risco de queda ou de doença decorrente de queda aumenta, estimando-se que um em cada três idosos sofre um acidente destes por ano, tornando a sua prevenção um importante objectivo de saúde pública.(8, 9) As quedas são as principais responsáveis por lesões não intencionais e de institucionalização por lesão nos idosos, sendo que 75% das lesões envolvem a cabeça e/ou os membros(9, 10). Porém, é importante sublinhar que a institucionalização de um idoso contribui igualmente para o risco de queda, pois estes caem mais frequentemente do que os idosos que vivem na sua comunidade(11).

A falta de exercício físico e a fraqueza muscular, articular e óssea dos membros inferiores traduzem as principais causas deste incidente nefasto.(4) Em indivíduos saudáveis, a massa muscular inicia a sua degradação natural ao ritmo de 1% ao ano após atingir o seu pico entre os 20 e os 30 anos de idade e acelera a partir dos 50 anos, particularmente nos membros inferiores. Este mecanismo sarcopénico é gradual nos homens e acentuado nas mulheres após a menopausa, estando possivelmente associado a fenómenos típicos do envelhecimento, como insulinoresistência, inflamação, alterações hormonais, perturbações do metabolismo muscular e diminuição da proliferação muscular. A falta de exercício físico agrava esta sarcopenia, traduzindo-se numa maior incidência de quedas, menor funcionalidade e mobilidade e aumento da mortalidade na população geriátrica.(12)

Nesta faixa etária, destaca-se entre as principais consequências que um historial de quedas ou de desequilíbrio pode levar ao medo de cair, induzindo uma evicção das actividades de vida diária que requerem o uso de equilíbrio.(13) Esta evicção, mais do que seria desejável, origina um ciclo vicioso de descondicionamento e quedas subsequentes.(14) O medo de cair é comum, afectando mais de metade dos idosos institucionalizados e está associado a resultados funestos como quedas, prejuízo funcional, depressão e deficiente qualidade de vida.(15)

Para prevenir as quedas é necessário inquirir o doente sobre quedas recentes, problemas de equilíbrio e outras patologias concomitantes, bem como delinear um plano de actuação em múltiplas vertentes que inclua educação do doente, exame oftalmológico, valores de tensão arterial óptimos e adequados à idade, programas de exercício físico adequados, suplementação de vitamina D com doses diárias adequadas (800U/dia), redução da medicação habitual a menos de 4 medicamentos por dia, ajuste de doses de antidepressivos e tratamento da hipotensão ortostática, se presente.(6)

1.2 A Vitamina D

É nos queratinócitos da pele que um precursor imediato do colesterol, o 7-deidrocolesterol, reage com a radiação ultravioleta que incide na epiderme e forma a vitamina D₃. Biologicamente inactiva, a molécula sofrerá duas hidroxilações para atingir a sua plenitude de função: a primeira no fígado e a segunda, limitante, no túbulo proximal dos nefrónios. Neste último existe a enzima 1 α -hidroxilase, responsável pela hidroxilação, cuja produção é sensível aos níveis séricos de Ca e HPT. A sua principal função é manter os níveis adequados de Ca sérico através do aumento da transcrição genética de proteínas transportadoras de membrana nos enterócitos capazes de bombear o Ca do lúmen intestinal para a circulação sistémica.(16)

Actualmente, é sabido da implicação da vitamina D em inúmeros outros processos fisiológicos. Acredita-se que a mesma media processos potencialmente benéficos por meio de um leque de mecanismos celulares, de entre os quais se contam um efeito anticancerígeno, limitando a hiperproliferação de certas linhagens celulares, um metabolismo saudável, regulando o metabolismo lipídico nos adipócitos, e uma limitação da autoimunidade ao suprimir respostas imunitárias inadequadas.(5) Existem receptores de vitamina D nas células musculares que estão associados à síntese *de novo* de proteínas musculares. Há, inclusivé, uma associação entre a vitamina D e a força muscular e funcionalidade dos membros inferiores, sobretudo em idosos. A sua deficiência é capaz de provocar prejuízo muscular antes dos seus efeitos a nível ósseo. O síndrome clínico miopático decorrente do défice desta vitamina inclui fraqueza muscular proximal, dor muscular difusa e dificuldade na marcha. Investigações com recurso a biópsias musculares revelaram um tropismo especial para fibras musculares rápidas tipo II, responsáveis, entre outros, pela manutenção do equilíbrio e pela reacção rápida. (3)

A suplementação com doses altas diárias (800U/dia) aparenta ser eficaz no melhoramento da função e força muscular dos membros inferiores e no equilíbrio corporal em indivíduos com mais de 65 anos de idade, resultando numa diminuição do número de quedas nesta faixa etária em apenas poucos meses de tratamento. Há, portanto, uma relação positiva entre os níveis séricos de vitamina D e a força muscular e funcionalidade dos membros inferiores(3).

2. Metodologia

Neste espaço abordar-se-á de que forma se realizou a identificação da literatura, a selecção dos estudos, a avaliação da qualidade dos estudos, a própria extracção dos dados da literatura seleccionada e síntese e apresentação dos mesmos.

2.1 Formulando a Pergunta de Investigação

Todo o trabalho científico visa responder, com maior ou menor sucesso, a uma determinada dúvida. Para as revisões sistemáticas da literatura há uma estratégia de pesquisa designada PICO (acrónimo representativo de *Population, Intervention, Comparison e Outcome*) que tem como objectivo primordial auxiliar na formulação da pergunta de investigação e, com ela, deduzir os termos que orientam toda a pesquisa bibliográfica.(17) Ao aplicar esta estratégia ao presente trabalho, constata-se o seguinte:

Population – Idosos

Intervention – Suplementação de Vitamina D

Comparison – Placebo ou Ausência de Tratamento

Outcome – Prevenção de Quedas

Adaptando estes dados à forma de frase interrogativa, acha-se a pergunta de investigação, cuja resposta condiciona o propósito da elaboração desta revisão sistemática:

A suplementação de vitamina D é mais eficaz que placebo ou ausência de tratamento na prevenção de quedas nos idosos?

2.2 Seleccção de Material Bibliográfico

Recorrendo aos dados do PICO, apurou-se os termos relevantes a utilizar na pesquisa de material bibliográfico.

PICO	Termos MeSH	Entry Terms	Outros Termos
<i>Population</i>	<i>Aged</i>	<i>Elderly</i>	<i>Ancient; Senior; Old; Nonagenarian</i>
<i>Intervention</i>	<i>Vitamin D; Cholecalciferol; Ergocalciferols</i>	<i>Vitamin D3; Vitamin D 3; Calciol; Cholecalciferols; Calciferols; Vitamin D 2; D 2, Vitamin; Vitamin D2; D2, Vitamin; Ergocalciferol</i>	
<i>Comparison</i>	<i>Placebos</i>	<i>Sham Treatment</i>	<i>Placebo</i>
<i>Outcome</i>	<i>Accidental Falls</i>	<i>Falls, Accidental; Fall, Accidental; Accidental Fall</i>	<i>Fall; Falls</i>

Tabela 1 – Termos de pesquisa.

Todos estes termos foram incluídos na estratégia de pesquisa na base de dados da PubMed. A pesquisa retribuiu 75 artigos publicados entre Maio de 1976 e Outubro de 2013, com 72

artigos escritos em língua inglesa, havendo um em sérvio, um em espanhol e outro em alemão. O seguinte quadro explana pormenorizadamente o procedimento.

Pesquisa N°	Afiliação
1	(aged[MH]) OR (aged[All fields]) OR (elderly[All fields]) OR (ancient[All fields]) OR (senior[All fields]) OR (old[All fields]) OR (nonagenarian[All fields])
2	(vitamin D[MH]) OR (vitamin D[All fields]) OR (cholecalciferol[MH]) OR (cholecalciferol[All fields]) OR (ergocalciferols[MH]) OR (ergocalciferols[All fields]) OR (vitamin D3[All fields]) OR (vitamin D3[All fields]) OR (calciol[All fields]) OR (cholecalciferols[All fields]) OR (calciferols[All fields]) OR (vitamin D2[All fields]) OR (D2, vitamin[All fields]) OR (vitamin D 2[All fields]) OR (D 2, vitamin[All fields]) OR (ergocalciferol[All fields])
3	(placebos[MH]) OR (placebos[All fields]) OR (sham treatment[All fields]) OR (placebo[All fields])
4	(accidental falls[MH]) OR (accidental falls[All fields]) OR (accidental fall[All fields]) OR (falls, accidental[All fields]) OR (fall, accidental[All fields]) OR (fall[All fields]) OR (falls[All fields])
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Tabela 2 – Modo de pesquisa no motor de busca da PubMed.

2.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Num esforço por imbuir a pesquisa efectuada com qualidade e conteúdo válido, adequado, preciso e actualizado, fez-se uso de certos critérios de inclusão dos artigos investigados. Em

termos de língua, aceitou-se os artigos em inglês e espanhol, excluindo-se assim os trabalhos escritos em sérvio e alemão; na dimensão temporal, manteve-se o critério de aceitação de 10 anos desde a data de publicação, excluindo-se 12 trabalhos publicados anteriormente a 2003; os artigos tinham de ser de carácter científico, preferencialmente ensaios clínicos randomizados e controlados por grupo placebo nos quais houvesse pelo menos um grupo de tratamento com vitamina D ou análogos e em que as quedas fossem *outcome* primário. Considerou-se artigos em que as quedas eram *outcome* secundário ou que não tinham precisão no registo de quedas no *follow-up* se a qualidade dos mesmos fosse apreciável e os resultados pertinentes. Foram excluídos artigos que não descreviam nem método de randomização nem de ocultação da alocação do tratamento. Procedeu-se à análise do título, resumo e, por fim, do texto integral dos artigos sobrantes. Finda esta triagem, resultaram 18 composições de um total de 75.

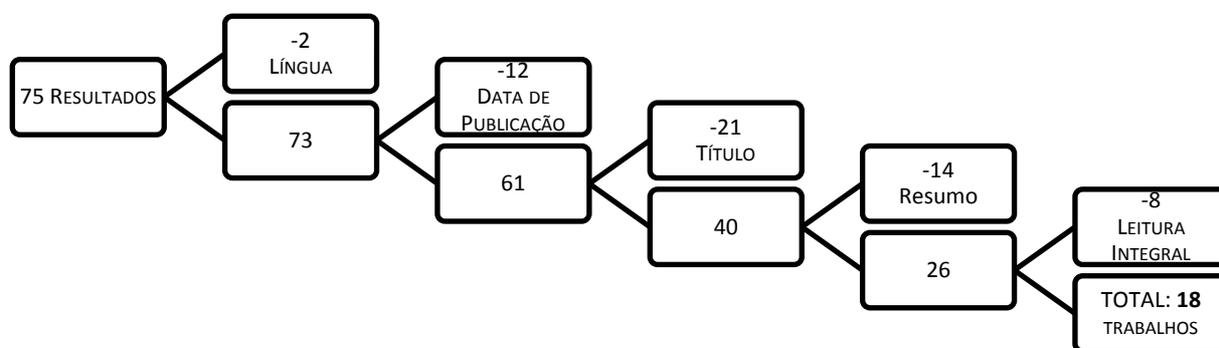


Figura 1 – Passos de selecção dos trabalhos passíveis de avaliação.

2.4 Artigos Seleccionados

Com 18 artigos seleccionados e passíveis de integrar os resultados deste estudo, procedeu-se a outra triagem que visava elaborar uma análise primária aos artigos de melhor qualidade e que, deste modo, reduziria a variabilidade e o possível enviesamento, o que poderia confundir a resposta à pergunta de investigação em causa. Os artigos sobrantes desta selecção de

qualidade foram integrados numa análise secundária, cujo objectivo será avaliar o efeito da expansão da variável “número de participantes” nos resultados, tornando-se, assim, numa análise de sensibilidade. A tabela 3 explana os artigos seleccionados pelo seu nome, autor(es) e ano de redacção. O conseguinte desta segunda selecção e as respectivas análises serão explicitados nos resultados desta revisão.

Nome do Artigo	Autor(es)	Ano
<i>A Randomized, Controlled Trial of Quadriceps Resistance Exercise and Vitamin D in Frail Older People: The Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS)(18)</i>	Latham, NK <i>et al.</i>	2003
<i>Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall(19)</i>	Dhesi, JK <i>et al.</i>	2004
<i>A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NoNOF) Study(20)</i>	Harwood, RH <i>et al.</i>	2004
<i>Alfacalcidol Reduces the Number of Fallers in a Community-Dwelling Elderly Population with a Minimum Calcium Intake of More Than 500 Mg Daily(21)</i>	Dukas, L <i>et al.</i>	2004
<i>The effects of calcitriol on falls and fractures and physical performance tests(22)</i>	Gallagher, JC <i>et al.</i>	2004
<i>Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomized Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomized placebo-controlled trial(23)</i>	Grant, AM <i>et al.</i>	2005
<i>Low-Dose Vitamin D Prevents Muscular Atrophy and Reduces Falls and Hip Fractures in Women after Stroke: A Randomized Controlled Trial(24)</i>	Sato, Y <i>et al.</i>	2005
<i>Should Older People in Residential Care Receive Vitamin D to Prevent Falls? Results of a Randomized Trial(25)</i>	Flicker, L <i>et al.</i>	2005
<i>Effect of Cholecalciferol Plus Calcium on Falling in Ambulatory Older Men and Women. A 3-Year Randomized Controlled Trial(26)</i>	Bischoff- Ferrari, H <i>et al.</i>	2006

<i>A Higher Dose of Vitamin D Reduces the Risk of Falls in Nursing Home Residents: A Randomized, Multiple-Dose Study(27)</i>	Broe, KE <i>et al.</i>	2007
<i>An Aged-Related Decrease in Creatinine Clearance Is Associated with an Increase in Number of Falls in Untreated Women But Not in Women Receiving Calcitriol Treatment(28)</i>	Gallagher, JC <i>et al.</i>	2007
<i>Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women – a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial(29)</i>	Smith, H <i>et al.</i>	2007
<i>Effects of Ergocalciferol Added to Calcium on the Risk of Falls in Elderly High-Risk Women(30)</i>	Prince, RL <i>et al.</i>	2008
<i>Multivitamin supplementation improves nutritional status and bone quality in aged care residents(31)</i>	Grieger, JA <i>et al.</i>	2009
<i>Annual High-Dose Oral Vitamin D and Falls and Fractures in Older Women. A Randomized Controlled Trial(32)</i>	Sanders, KM <i>et al.</i>	2010
<i>Effects of Three-Monthly Oral 150,000 IU Cholecalciferol Supplementation on Falls, Mobility, and Muscle Strength in Older Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial(33)</i>	Glendenning, P <i>et al.</i>	2012
<i>Efecto del calcio y la vitamina D en la reducción de caídas de las personas mayores: ensayo clínico aleatorizado frente a placebo(34)</i>	López-Torres, J <i>et al.</i>	2013
<i>A parallel group double-blind RCT of vitamin D3 assessing physical function: is the biochemical response to treatment affected by overweight and obesity?(35)</i>	Wood, AD <i>et al.</i>	2014

Tabela 3 – Artigos submetidos a avaliação.

3. Resultados

3.1 Análise Primária

A tabela 4 resume as características dos diferentes trabalhos analisados. Numa análise primária, foram seleccionados 11 artigos dos já descritos que primaram pela sua qualidade de

elaboração. Cruzando os dados, 5 693 participantes idosos, com idade média de 76,7 anos, contribuíram para estes ensaios, dos quais 4 908 eram mulheres. A duração dos estudos variou entre os 5 e os 60 meses. Três estudos recrutaram idosos institucionalizados(18, 25, 27), um idosos hospitalizadas(24) e os restantes sete recrutaram idosos inseridos na comunidade. Quatro estudos foram realizados na Austrália(25, 30, 32, 33), dois em Boston, Estados Unidos da América(26, 27), um em Inglaterra(19, 29), um em Espanha(34), um no Japão(24), um na Suíça(21) e, por fim, um na Austrália em parceria com a Nova Zelândia(18). Seis estudos(18, 25, 26, 32-34) fizeram a sua análise segundo o princípio intenção-de-tratar.

Todos os artigos têm descrito o método de randomização, embora três(18, 19, 26) não referenciem o processo de ocultação da alocação do tratamento. Todos eram duplamente cegos e controlados por grupo placebo idêntico. Exceptuando o Latham, *et al.*(18), todos os artigos possuíram definição própria de queda acordada com os participantes no princípio do estudo. Cinco artigos(18, 19, 21, 25, 33) fizeram recurso a um diário de registo de quedas, enquanto nos restantes as quedas registaram-se por: relatório de enfermagem nos estudos com participantes hospitalizados(24), por cartão postal enviado com a data e características da queda(26), por registo na base de dados da própria instituição onde os participante estavam institucionalizados(27), por um questionário a cada 6 semanas levado a termo pelos investigadores(30), por uma calendário mensal que era depois enviado para a sede do estudo com portes pagos(32) ou por registo em visitas de *follow-up* trimestrais(34).

Nos grupos de tratamento, cinco estudos utilizaram o colecalciferol(18, 26, 32-34), cinco o ergocalciferol(19, 24, 25, 27, 30) e um deles o alfalcidol(21). Quatro dos estudos(18, 19, 32, 33) avaliaram o efeito de doses altas de vitamina D espaçadas no tempo, sendo a mais elevada 600 000 UI de ergocalciferol em injeção muscular única(19) e a mais baixa 150 000 UI de colecalciferol oral trimestral(33), ao passo que os restantes avaliaram uma posologia

diária, constituindo a mais elevada 1 000 UI(24, 25, 30) e a mais baixa 200 UI(27), ambas de ergocalciferol oral. De salientar que no estudo de López-Torres, *et al.*(34) a posologia no grupo tratado foi de 800 UI de colecalciferol oral diário conjuntamente com 1000 mg de Ca mas só nos meses de Novembro a Abril de dois anos consecutivos. Dois estudos(26, 34) adicionaram suplementação de Ca ao grupo tratado com vitamina D nas quantidades 500 mg e 1 000 mg diários, respectivamente; outros dois(25, 30) prescreveram Ca nas quantidades 600 mg e 1 000 mg, respectivamente, transversalmente a todos os grupos estudados, isto é, não havia randomização à toma de Ca. Numa terceira situação, Glendenning, *et al.*(33) deu instruções nítidas aos participantes para aumentarem a ingestão de Ca exclusivamente pela dieta. Os valores séricos médios de 25(HO)D à data da visita *baseline* variaram dos 9,8 ng/mL(24) aos 39,3 ng/mL(21).

Nos estudos em que se administrou no grupo de tratamento doses elevadas de vitamina D espaçadas no tempo(18, 19, 32, 33), os resultados foram muito sobreponíveis, apontando todos eles para uma ausência de relação entre a suplementação de vitamina D e a diminuição no número de quedas. Sandres, *et al.*(32) constataram numa análise *post hoc* que, após a administração anual de 500 000 UI de colecalciferol, o risco relativo de queda nos primeiros 3 meses era superior aos restantes 9 meses após a administração (1.31 VS. 1.13, teste de homogeneidade, P=0.02). Nos estudos em que a administração do tratamento foi em doses diárias, os resultados foram também semelhantes entre eles, apontando para um efeito benéfico e significativo da suplementação de vitamina D na diminuição de quedas. Não obstante, atenção às seguintes situações: López-Torres, *et al.*(34), foi o único estudo que não acompanhou este efeito benéfico da suplementação de vitamina D numa base diária e descreveu que os efeitos adversos observados foram praticamente o dobro no grupo tratado do que no grupo controlo; o único estudo que utilizou um análogo activado da vitamina D(21), o

alfacalcidol, só conseguiu atingir o nível de significância numa análise de subgrupos posterior em que observou que os participantes que tinham um aporte de Ca diário da dieta superior a 512 mg beneficiavam com a suplementação da vitamina; Flicker, *et al.*(25) só conseguiram resultados benéficos no subgrupo com *compliance* ao tratamento superior a 50%; Broe, *et al.*(27) testaram quatro doses diferentes de vitamina D diária (200 UI, 400 UI, 600 UI e 800 UI) em grupos de tratamento diferentes e só obtiveram resultados significativos no grupo tratado com 800 UI por dia, enfatizando o facto não haver aparente dose-resposta nos grupos tratados. Sato, *et al.* foi dos estudos que publicou resultados mais positivos nesta relação, atingindo 71% menos quedas no grupo tratado do que no grupo controlo e recorrendo a uma população de mulheres idosas hospitalizadas com hemiplegia pós-AVC que coincidiu com a população estudada que menor valor sérico de 25(HO)D apresentou na *baseline* (média de 9,8 ng/mL). Ressalva-se que nestes estudos com posologia diária, todos eles, exceptuando Dukas, *et al.*, López-Torres, *et al.* e o subgrupo de participantes do sexo masculino do estudo Bischoff-Ferrari, *et al.*, registaram valores séricos médios de 25(HO)D *baseline* inferiores ao recomendado (30ng/mL).

A taxa de desistência concentrou-se no intervalo de 7% a 41%, tendo uma mediana de 11,6%, com dois registos que dela distam de 29,6% (López-Torres, *et al.*)(34), explicado em parte pelo largo número de participantes que abandonaram o estudo por incidência de eventos adversos, e de 41% (Flicker, *et al.*)(25), justificado sobretudo pela alta incidência de mortalidade devido à média de idades particularmente elevada dos participantes institucionalizados (83.4 anos).

Autores	Nº. de Participantes	Intervenção	População	Idade média	Duração do Estudo	Qualidade do Estudo	Resultados
Latham et al, 2003(18)	243 (53% mulheres)	300 000 UI de calciferol em toma única VS. Placebo ideântico (Estudo factorial 2x2, com 10 semanas de exercício de alta intensidade em casa VS. Visitas frequentes de controlo)	Idosos frágeis inseridos em unidades de reabilitação geriátrica e de cuidados agudos	79.1	6 M	Randomização computadorizada; duplamente cego para a intervenção do calciferol controlado com grupo placebo, embora sem descrição do método ocultação; 91% dos participantes concluíram o estudo; intenção de tratar; sem definição de queda e com diário de quedas.	Aumento do nível sérico de 25(HO)D no grupo tratado VS. grupo placebo (valor médio de 9ng/mL aos 3 meses). Taxa de quedas, pessoa-anos foi de 1.11 no grupo tratado VS. 0.99 no grupo placebo.
Dhesi et al. 2004(19)	30 homens; 108 mulheres	600 000 UI ergocalciferol em injeção intramuscular única VS. equivalente em placebo (solução normosalina, 2ml)	Idosos com 65 e mais anos de idade, residentes na comunidade, frequentadores de uma clínica de quedas com histórico de pelo menos 1 queda nas 8 semanas precedentes e com valor sérico de 25(HO)D<12 µg/L e normal metabolismo ósseo	76.8	6M	Randomização computadorizada em blocos de 20; duplamente cego com grupo controlo idêntico; sem descrição do método de ocultação; com recurso a diário de quedas e com predefinição de queda; desistência rondou os 11,6% (n=16)	Não houve diferença significativa aos 6 meses no número de quedas (0.39 VS. 0.24, t=1.08, P= 0.28) ou de pessoas que caíram (14 VS. 11, P= 0.52) entre os 2 grupos
Dukas et al. 2004(21)	187 homens; 191 mulheres	1 µg de alfalcidol diário VS. placebo idêntico	Idosos inseridos na comunidade, independentes nas AVD e sem problemas de mobilidade	75	36 S	Randomização computadorizada; duplamente cego e controlado com grupo placebo idêntico; método de ocultação feito através de numeração dos recipientes com medicamento; recurso a diário de quedas com definição de quedas; taxa de desistência em rondou os 13%	O grupo tratado tinha associado um menor número de quedas que o grupo placebo (OD=0,69, 95% de IC=0,41-1,16) que, numa análise de subgrupos, atingiu a significância nos participantes que tinham um aporte diário de Ca superior a 512 mg/dia (OR=0,45, 95% de IC=0,21-0,97, P=.042)
Sato et al. 2005(24)	96 mulheres	1 000 UI de ergocalciferol diário VS. Placebo idêntico	Mulheres idosas hospitalizadas com hemiplegia pós-AVC que tinham dado entrada no hospital geriátrico de Futase entre Maio e Julho de 2002	74.2	24 M	Randomização computadorizada; sequência de alocação por meio de numeração dos recipientes ocultada até ao final da intervenção; duplamente cego, controlado por placebo idêntico; período de pré-tratamento de 8 semanas; com predefinição de queda; as quedas eram reportadas por enfermeiras; desistência	O grupo tratado com vitamina D verificou uma redução de 71% no número de quedas (95% IC=39-92%, P=0.0002); os resultados sugerem, no mesmo grupo, menor recorrência de quedas

							rondou os 11,5% (n=11)
Flicker et al. 2005(25)	625 participantes, 95% mulheres	2 grupos de tratamento: 1) Inicialmente 10 000 UI de ergocalciferol semanais descontinuadas para 1 000 UI diárias 2) Placebo idêntico em ambas as preparações Nota: transversalmente aos grupos, os participantes tomavam 600mg diários de Ca na forma de carbonato	Idosos institucionalizados de três estados da Austrália com níveis séricos de 25(HO)D entre os 25 e os 90 nmol/L	83.4	24 M	Randomização computadorizada em blocos de 8, estratificada pelo uso de furosemida, tiazídicos, ambos ou nenhum; método de ocultação através da numeração dos recipientes distribuídos; duplamente cego e controlado por placebo idêntico; com diário de registo de quedas e com predefinição de queda estabelecida; intenção de tratar; no final do estudo a taxa de desistência rondou os 41%, mortalidade incluída	Houve redução moderada na taxa de incidência de quedas (0.63, 95% IC=0.48-0.82) e no risco de sustentar uma queda (OD=0.70, 95% IC=0.50-0.99) no subgrupo tratado com vitamina D com <i>compliance</i> superior a 50%
Bischoff-Ferrari et al. 2006(26)	199 homens; 246 mulheres	700 UI de colecalciferol com 500mg de Ca diário VS. Placebo	Idosos saudáveis, inseridos na comunidade, com 65 ou mais anos de idade	71	36 M	Randomização estratificada de acordo com o sexo, raça e década de idade; método de ocultação não referido; duplamente cego e controlado por placebo idêntico; com predefinição de queda e sem diário de quedas, havendo um cartão postal que era enviado pelo participante para a sede do estudo sempre que registasse o evento; com intenção de tratar; desistência rondou os 12,6%	O colecalciferol-Ca reduziu com significância a probabilidade de queda nas mulheres em 46% (OR=0.54, 95% IC=0.30-0.97), em especial nas menos activas em 65% (OR=0.35, 95% IC=0.15-0.81). Sem efeitos de relevo nos homens (OR=0.93, 95% IC=0.50-1.72)
Broe et al. 2007(27)	90 mulheres; 34 homens	5 grupos de tratamento: 1) 200 UI de ergocalciferol diárias 2) 400 UI ergocalciferol diárias 3) 600 UI ergocalciferol diárias 4) 800 UI ergocalciferol diárias 5) Placebo idêntico	Idosos institucionalizados pelo menos 3 meses no <i>Hebrew Rehabilitation Center for Aged</i>	89	5 M	Randomização computadorizada; os <i>blisters</i> e os comprimidos eram idênticos em aparência e gosto e possuíam um número e nome do participante; duplamente cego e controlado por placebo; com predefinição de queda; as quedas eram registadas nos relatórios de incidentes da base de dados da instituição; desistência rondou os 8%	Não se registou uma evidente dose-resposta nos grupos estudados, havendo evidência de benefício somente no grupo das 800 UI diárias; neste grupo, houve uma redução de 71% no risco de cair, comparado com os restantes grupos (HR ajustado=0.29, 95% IC=0.11-0.72)
Prince et al. 2008(30)	302 mulheres	1 000 UI de ergocalciferol diário VS. Placebo idêntico Nota: transversalmente e aos grupos de tratamento, os participantes tomaram 1000mg por dia	Mulheres idosas compreendidas entre os 70 e 90 anos residentes na comunidade, com história de queda no ano	77.2	12 M	Randomização por intermédio de um gerador de número aleatório; um cientista de investigação independente ficou responsável pela alocação do tratamento e pela randomização; duplamente cego e controlado por placebo	Após ajustamento da diferença de estatura dos participantes dos 2 grupos, o grupo tratado com ergocalciferol teve um menor risco de quedas em cerca de 19% (OR=0.61; 95%

		de Ca na forma de citrato	antecedente e com 25(HO)D sérico inferior a 24.0ng/mL			idêntico; com predefinição de queda; as quedas eram registadas num questionário feito a cada 6 semanas pelo pessoal do estudo; desistência rondou os 15,6%	IC=0.37-0.99) comparado com o grupo controlo
Sanders et al. 2010(32)	2258 mulheres	500 000UI de colecalciferol oral anual no Outono ou Inverno VS. Placebo idêntico	Mulheres idosas com 70 e mais anos residentes na comunidade que possuíam risco elevado para fractura da anca	76	36 a 60 M	Randomização computadorizada; alocação feita por um cientista de investigação independente e dados foram fornecidos exclusivamente ao farmacêutico hospitalar de ensaios clínicos responsável pela medicação; duplamente cego e controlado por placebo idêntico; com predefinição de queda; as quedas eram registadas num calendário mensal pelos participante e enviadas por correio todos os meses com portes pagos pelo estudo; intenção de tratar; desistência rondou os 9,8%	A taxa de quedas foi de 83.4 por 100 pessoa-anos no grupo da vitamina D e 72.7 por 100 pessoa-anos no grupo placebo (RR=1.15; 95% IC=1.02-1.30; P=0.03); Observou-se um padrão temporal numa análise <i>post hoc</i> das quedas em que o RR de cair no grupo vitamina D VS. grupo placebo era de 1.31 nos primeiros 3 meses após administração do tratamento e de 1.13 nos restantes 9 meses (teste de homogeneidade; P=0.02)
Glendening et al. 2012(33)	686 mulheres	150 000UI de colecalciferol oral trimestral VS. Placebo idêntico Nota: participantes foram aconselhadas a aumentar o Ca na dieta	Mulheres idosas com 70 e mais anos residentes na comunidade em área metropolitana da Austrália	76.7	9 M	Randomização computadorizada concretizada por um farmacêutico independente que tratava igualmente da prescrição e alocação do tratamento; duplamente cego e controlado por placebo idêntico; com predefinição de queda; recurso a diário de quedas; com intenção de tratar; desistência rondou os 7%	O <i>Odds Ratio</i> para o grupo da vitamina D VS. grupo placebo foi de 1.11 (95% IC=0.80-1.56) para experienciar pelo menos uma queda e de 1.58 (95% IC=0.83-2.99) para múltiplas quedas; o ajustamento de potenciais variáveis de confundimento não alterou os resultados
López-Torres 2013(34)	398 participantes (52,3% mulheres)	800 UI de colecalciferol adicionado a 1000mg de Ca diários nos meses de Novembro a Abril de 2 anos consecutivos VS. Placebo idêntico	Idosos de 65 e mais anos não institucionalizados, com função renal, transaminases e calcémia normais e não imobilizados, seleccionados a partir de 35 consultas de medicina familiar de centros de saúde de Espanha	72.5	24 M	Randomização computadorizada centralizada com recurso a um gerador de números aleatórios; os investigadores recebia informação sobre os participantes de forma a entregarem a medicação rotulada com o respectivo número, sempre em condições cegas; duplamente cego e controlado por placebo idêntico; com predefinição de queda; havia visitas de seguimento trimestrais	A incidência cumulativa de quedas foi de 27.7% (95% IC=21.0-34.3) no grupo tratado e 30.5% no grupo placebo (95% IC=24.0-36.9) (P=0.537); a proporção de eventos adversos foi mais expressiva no grupo tratado (14.4% VS. 7.1%; P=0.019); não houve

	aderentes	onde os investigadores registaram a ocorrência de quedas e de outros parâmetros; intenção de tratar; desistência rondou os 29,6%	diferenças significativas entre vários subgrupos analisados
--	-----------	--	---

Tabela 4 – Descrição pormenorizada dos artigos seleccionados para análise primária (S – Semanas; M – Meses; OR – *Odds Ratio*; IC – Intervalo de Confiança; HR – *Hazard Ratio*; RR – *Relative Risk*; AVC – Acidente Vascular Cerebral). Nota: a percentagem de desistência mencionada em cada estudo foi calculada através do número de participantes total randomizadas e o número dos que, por motivos diversos (falecimento, evento adverso grave, etc.), não concluíram o estudo.

3.2 Análise Secundária

A tabela 5 sintetiza as principais características dos estudos secundários. Nesta abordagem secundária, quedaram-se 7 artigos que, apesar de tolerantemente obedecerem à nossa inclusão, não passaram no filtro de qualidade. Foram estudados 16280 participantes idosos dos quais 11092 eram mulheres, aumentando o poder do *effect size* da análise global para 22243 participantes. A idade média dos estudo desta análise secundária é de 77.7, excluindo, naturalmente, desta contabilidade o estudo de Grieger, *et al.*(31) que não forneceu dados sobre a idade dos participantes. O tempo de estudo variou desde os 6 aos 60 meses. Dois estudos foram realizados em Omaha, Estados Unidos da América(22, 28), dois em Inglaterra(20, 29), um na Escócia(35) e um que juntou participantes de todo o Reino Unido(23). A população dos estudos era residente na comunidade em quatro estudos(22, 28, 29, 35) e nos restantes era hospitalizada (20), institucionalizada (31) e num estudo não era especificada a sua habitação(23).

Todos os estudos, salvo um(28) tinham método de randomização descrito e três estudos não pormenorizaram o método de ocultação da alocação do tratamento(22, 28, 31). Todos os ensaios clínicos eram duplamente cegos e controlados por grupo placebo, exceptuando o Harwood, *et al.*(20) que não aplicou placebo. Apenas um estudo apresentou uma definição de

queda(28) e nenhum deles fez uso de diários de quedas, sendo as quedas contabilizadas por questionários nas visitas de *follow-up*(20, 22, 28, 29, 35), por questionários postal a cada 4 meses, nos quais só contavam as quedas registadas na semana anterior ao preenchimento do mesmo questionário(23), e ainda podiam ser directamente registadas no processo do doente institucionalizado pelo pessoal de enfermagem, no caso do estudo Grieger, *et al.*(31). Apenas Grant, *et al.*(23) e Wood, *et al.*(35) descreveram a sua análise com intenção-de-tratar.

Três estudos recorreram ao colecalciferol no grupo de tratamento(23, 31, 35), dois recorreram à forma activada da vitamina D (calcitriol)(22, 28), um utilizou o ergocalciferol(29) e um último teve grupos de tratamento com ergocalciferol e outro grupo com colecalciferol(20). Seis estudos utilizaram doses diárias de vitamina D no seu grupo de tratamento, sendo a mais baixa de 400 UI e a mais alta de 1 000 UI. Dois estudos avaliaram a administração de doses elevadas de vitamina D espaçadas no tempo, ambos com 300 000 UI de ergocalciferol anual ou dose única. Destaque para o estudo Harwood, *et al.*(20) que avaliou ambos os métodos supradescritos, com um grupo de tratamento com 300 000 UI em dose injectável única, noutro grupo a mesma dose adicionada a 1g/dia de Ca, noutro grupo 800 UI de colecalciferol diário com 1g/dia de Ca e um outro grupo ainda sem tratamento (não há placebo). Em três estudos, houve randomização para a suplementação de Ca nas doses 1g/dia(20, 23) e 360mg/dia(31). Os valores séricos médios de 25(OH)D à data da visita *baseline* variaram dos 12 ng/mL(20) aos 56,5 ng/mL(29).

Os estudos que recorreram apenas a doses diárias de vitamina D tiveram resultados contraditórios: de cinco estudos, três descreveram um efeito benéfico da suplementação de vitamina D na redução de quedas(22, 28, 31) e dois não relataram este efeito(23, 35). Destes, Gallagher, *et al.*(2004)(22) teve resultados benéficos apreciáveis, acrescentando que estes eram visíveis ao final do primeiro ano de tratamento, Gallagher, *et al.*(2007)(28) apresentou

resultados benéficos, particularmente no subgrupo com *ClCr* inferior a 60ml/min e Wood, *et al.*(35) não registou qualquer efeito benéfico mas descreveu um menor registo de quedas no grupo tratado com 800 UI de colecalciferol comparado com o grupo tratado com 400 UI, com significância *borderline*. Estes estudos com posologia diária registaram valores séricos médios *baseline* de 25(HO)D inferiores ao recomendado, excluindo Gallagher, *et al.*(2004)(22) e Gallagher, *et al.*(2007)(28). O estudo Smith, *et al.*(29) foi o único nesta análise que apenas testou uma dose elevada de vitamina D espaçada no tempo (300 000 UI por ano), não tendo resultados benéficos associados a esta posologia. Harwood, *et al.*(20) foi o único estudo seleccionado nesta revisão que analisou ambas as doses de vitamina D diárias VS. doses elevadas e espaçadas no tempo e concluiu que houve efeito benéfico da suplementação sem discernir grupos, justificando que o número de participantes de cada grupo era demasiado pequeno para fazer esta distinção.

As desistências atingiram valores entre os 10% e os 51,6%, com mediana nos 15-20%; sublinha-se que Gallagher, *et al.*(2004)(22) não apresentou número de desistentes.

Autores	Nº. de Participantes	Intervenção	População	Idade média	Duração do Estudo	Qualidade do Estudo	Resultados
Harwood et al. 2004(20)	150 mulheres	4 grupos de tratamento: 1) 300 000 UI de ergocalciferol dose única injectável; 2) 300 000 UI ergocalciferol injectável com carbonato de Ca 1 g/dia; 3) 800 UI de colecalciferol diário com 1 g/dia de carbonato de Ca; 4) sem tratamento	Idosas vítimas de fractura da anca com menos de 7 dias de cirurgia em enfermarias de reabilitação ortogerátrica e que eram previamente independentes nas AVD e residentes na comunidade	81.2	12 M	Randomização computadorizada; método de ocultação através de envelopes selados e opacos; investigador não estava cego para a alocação do tratamento; sem controlo por placebo; sem definição prévia de queda e sem registo diário de quedas, sendo contabilizadas na visita dos 3, 6 e 12 M; taxa de desistência rondou os 33%	Taxa de quedas foi de 18% nos grupos com suplementação com vitamina D VS. 37% no grupo não tratado (números eram demasiado pequenos para distinguir os subgrupos de vitamina D)
Gallagher, JC 2004(22)	489 mulheres	4 grupos de tratamento: 1) Tratamento hormonal diário com estrogénios equino	Mulheres idosas estratificadas pela existência de histerectomia	72	36 M	Randomização simples estratificada pelo <i>status</i> de histerectomia; ensaio clínico duplamente cego sem descrição do método de ocultação, controlado	Grupo calcitriol VS. placebo (OR 0,43 VS. 0,27, P=0,0015) que se traduziu numa redução de 38%

		<p>conjugados 0,625mg e acetato de medroxiprogesterona 2,5mg;</p> <p>2) Calcitriol 0,25µg 2 vezes por dia;</p> <p>3) Combinação do calcitriol com hormonoterapia;</p> <p>4) Placebo</p> <p>Nota: Mulheres histerectomizadas (n=290) fazem apenas estrogênio na hormonoterapia</p>				<p>por placebo; sem predefinição de queda ou diário de quedas; as quedas são <i>outcome</i> secundário e eram contabilizadas no <i>follow up</i> semestral; taxa de desistência e <i>compliance</i> não especificados</p>	<p>na taxa de incidência de quedas; resultados aparentes a partir do 1º ano do estudo; diferenças entre os restantes grupos sem significância.</p>
Grant et al. 2005(23)	5292 participantes, 85% mulheres	<p>4 grupos de tratamento:</p> <p>1) 800 UI de vitamina D3 diário</p> <p>2) 1 000mg carbonato de Ca diário</p> <p>3) 800 UI de vitamina D3 combinada com 1000mg de carbonato de Ca diários</p> <p>4) Placebo</p>	<p>Idosos com 70 e mais anos recrutados através de 21 hospitais no Reino Unido que padeceram de fratura osteoporótica nos 10 anos precedentes sem défices motores antes da fratura</p>	77	Follow up entre 24 e 60 M	<p>Randomização computadorizada, centralizada, estratificada pelo centro e minimizada pela idade, sexo, tipo e tempo desde a fratura; método de ocultação por meio de programa de alocação elaborado por um programador que manteve a alocação ocultada até ao final do estudo; controlado por placebo idêntico; intenção de tratar; as quedas eram <i>outcome</i> secundário e eram contabilizadas através de questionários postal a cada 4 meses e só contavam as da semana anterior à elaboração do questionário; sem predefinição de queda; desistência rondou os 10% aos 24 M</p>	<p>Nos grupos tratados com vitamina D, 14,3% dos participantes reportaram queda nas semanas-janela contra 14,4% dos grupos não tratados (HR=0,97; 95% IC=0,84-1.12); não houve diferenças significativas entre os diferentes grupos.</p>
Gallagher et al. 2007(28)	489 mulheres	<p>4 grupos de tratamento:</p> <p>1) 0,625mg por dia de estrogênio equino conjugado[ET] (acrescentado a 2,5mg/dia de acetato de medroxiprogesterona[HT] se ainda tivesse útero)</p> <p>2) 0,5 µg de calcitriol diário em duas tomas</p> <p>3) Combinação dos dois</p> <p>4) Placebo</p>	<p>Mulheres idosas entre os 65 e os 77 anos de idade residentes na comunidade e independentes nas AVD</p>	71.5	36 M	<p>Randomização não descrita; método de ocultação não descrito; duplamente cego e controlado por placebo; com predefinição de queda, com registo do evento por meio de questionário semestral; desistência rondou os 15%</p>	<p>No subgrupo com CrCl<60ml/min, a taxa de quedas diminuiu em 53% no grupo calcitriol (95% IC=-71% a -22%, P=0.003), 61% no grupo calcitriol+ET/HT (95% IC -76% a -37%, P=0.001), não atingindo significância no grupo ET/HT; No subgrupo com CrCl≥60ml/min, o calcitriol reduziu a taxa de quedas em 30% (95% IC=-49% a -4%, P=0,027)</p>
Smith et al. 2007(29)	4354 homens; 5086 mulheres	<p>300 000 UI de ergocalciferol intramuscular VS. Placebo idêntico; uma</p>	<p>Idosos com 75 e mais anos provenientes de registos de</p>	79.1	36 M	<p>Randomização equilibrada em blocos por cada médico de família; cada ampola identificava-se com um</p>	<p>Não houve efeito significativo da vitamina D na prevenção de quedas (HR 0,98;</p>

		vez por ano no Outono	111 médicos de família de Wessex, Inglaterra			número que correspondia à identificação do participante e a alocação do tratamento e que se manteve ocultada até ao final do estudo; duplamente cego e controlado por placebo; as quedas são <i>outcome</i> secundário e eram registadas juntamente com outros parâmetros num questionário semestral validado pela <i>European Prospective Osteoporosis Study</i> ; sem definição de queda; 48,4% dos participantes preencheram o último questionário aos 36 meses	95% IC=0,93-1,04)
Grieger et al. 2009(31)	115 participantes; 65% mulheres	Suplemento multivitamínico com 10µg de colecalciferol (400 UI) e 360mg de Ca na forma carbonato VS. Placebo	Idosos institucionalizados na unidade de cuidados continuados Barwon Health, Victoria, Austrália	Não descrita	6 M	Randomização por meio de um gerador de número aleatório no Microsoft Excel; método de ocultação não descrito; duplamente cego e controlado por placebo; sem predefinição de queda; as quedas eram registadas pelo pessoal enfermeiro no processo do participante; desistência rondou os 20%	Registou-se uma tendência para uma diminuição média de 63% no número de quedas no grupo tratado com o multivitamínico (0.3±0.1 falls VS. 0.8±0.3 falls, P=0.078)
Wood et al. 2014(35)	305 mulheres	3 grupos de tratamento: 1) 400 UI de colecalciferol diário 2) 1 000 UI de colecalciferol diário 3) Placebo idêntico	Mulheres entre os 60 e 70 anos de idade recrutadas do <i>Aberdeen Prospective Osteoporosis Study</i> coorte que faziam parte de um estudo sobre o efeito da suplementação de colecalciferol em marcadores de risco de doença cardíaca	63,8	12 M	Randomização computadorizada estratificada por Índice de Massa Corporal; alocação do tratamento ocultada por recipientes idênticos numerados e placebo idêntico; duplamente cego e controlado com grupo placebo; as quedas foram <i>outcome</i> secundário; com intenção de tratar; sem predefinição de quedas; as quedas eram registadas nas visitas bimensais, sem recurso a diário; desistência rondou os 13,1%	O tratamento com colecalciferol não teve efeito em reduzir o número de quedas (P>0.05 por teste de chi-quadrado); o número de quedas no grupo de 800 UI comparado com o grupo 400 UI de colecalciferol foi inferior com significância <i>borderline</i> (P=0.043 pela regressão de Poisson e P=0.086 pela regressão binomial negativa)

Tabela 5 – Descrição pormenorizada dos artigos incluídos na análise secundária (CrCl – *Clearence* de creatinina; HZ – *Hazard Ratio*; OD – *Odds Ratio*; M – Meses; IC – Intervalo de Confiança; ET – Estrogénio equino conjugado; HT – Acetato de medroxiprogesterona). Nota: a percentagem de desistência mencionada em cada estudo foi calculada através do número de participantes total randomizadas e o número dos que, por motivos diversos (falecimento, evento adverso grave, etc.), não concluíram o estudo.

4. Discussão

A suplementação de vitamina D é mais eficaz que placebo ou ausência de tratamento na prevenção de quedas nos idosos? Tentando rumar no sentido de responder à pergunta-kerne desta investigação, denota-se, pela exposição dos resultados, que existem variáveis incontornáveis que afectam o *outcome* desejado da suplementação de vitamina D relativo à diminuição das quedas nos idosos.

Mais do que a escolha eficaz do análogo da vitamina D utilizado na suplementação(36), há uma tendência notória para atingir os resultados desejados num curto intervalo de dose (700 UI - 1 000 UI) e posologia diária. De facto, Sanders, *et al.*(32), numa subanálise ao seu estudo, constataram que para doses elevadas administradas (500 000 UI) em posologia anual, o pico plasmático de 25(HO)D era coincidente com um aumento substancial do número de quedas nos primeiros três meses em comparação com os restantes nove meses. No outro extremo desta questão, Wood, *et al.*(35) verificaram que o número de quedas nos participantes suplementados com 800 UI diárias de vitamina D era significativamente menor do que nos participantes com 400 UI diárias, embora nenhum destes grupos tenha apresentado resultados com significância em relação ao grupo controlo. Broe, *et al.*(27). confirmaram esta hipótese após testarem as doses diárias de 200 UI, 400 UI, 600 UI e 800 UI e constataram que apenas esta última atinge resultados com significância.

Na análise primária, apenas López-Torres, *et al.*(34) testaram as doses elevadas diárias (800 UI) não alcançando resultados benéficos desejáveis; no entanto, analisando bem a sua metodologia, são perceptíveis alguns pontos que o diferenciaram dos restantes estudos da análise primária, nomeadamente a suplementação diária apenas nos meses de Novembro a Abril e o registo das quedas, que só eram apuradas nas visitas trimestrais de *follow-up*,

podendo, assim, falsear o resultado final por deficiente qualidade de registo. Com efeito, a tendência benéfica supracitada de doses fixas diárias na ordem 700 UI – 1 000 UI de vitamina D é verificada em praticamente todos os estudos do género analisados que possuam predefinição de queda e bom registo de quedas, como um Diário de Quedas. Sublinha-se que há indícios de uma relação não linear entre o *status* sérico médio de 25(HO)D na visita de *baseline* e a proporção de resultados atingidos com o tratamento, sendo que neste estudo o dito valor era de aproximadamente 33,5 ng/mL.

Além dos estudos que, sobretudo na análise primária, obedeceram a esta associação entre resultados e concentração sérica média *baseline* de 25(HO)D, Dukas, *et al.*(21) aparenta confirmá-la, na medida em que, com uma posologia e método de registo eficazes, passaram por dificuldades em atingir significância nos seus resultados, podendo este facto estar associado a um óptimo *status* inicial de 25(HO)D da sua população de estudo (39 ng/mL). Harwood, *et al.*(20), em ECR, duplamente cego e controlado por placebo, tentaram alocar, em grupos de tratamento diferentes, análogos de vitamina D em doses elevadas de injeção única (300 000 UI de ergocalciferol), com e sem 1 000 mg diários de Ca, e ainda outro grupo com 800 UI diárias de colecalciferol associado a 1 000 mg de Ca. O desenho deste estudo permitia analisar num mesmo ensaio vários conceitos que actualmente suscitam dúvidas na suplementação da vitamina D, como suplementação diária com doses elevadas VS. suplementação espaçada no tempo com doses maiores, ergocalciferol VS. colecalciferol, vitamina D com Ca adjuvante VS. vitamina D apenas. Infelizmente, o número de participantes foi demasiadamente pequeno para diferenciar o efeito de cada tipo de suplementação, não obstante o efeito benéfico registado na globalidade dos grupos de tratamento.

Há um aparente maior efeito da suplementação nas mulheres idosas do que nos homens, tendo Bischoff-Ferrari, *et al.*(26) verificado esta tendência, acrescentando ainda que o efeito da suplementação adquiria proporções ainda mais visíveis em mulheres sedentárias. Uma vez que o efeito favorável da suplementação da vitamina D na prevenção de quedas aparenta estar associado a receptores desta vitamina do músculo que determinam a síntese *de novo* de proteínas musculares, particularmente nas fibras musculares tipo II associadas a reacções rápidas e ao equilíbrio(3), uma explicação para este efeito será a aceleração do mecanismo sarcopénico fisiológico após a menopausa que no homem é gradual após os 30 anos de idade(12). Em doentes idosas vítimas de AVC com sequelas, neste caso hemiplegia, Sato, *et al.*(24) conseguiram reduzir substancialmente a percentagem de quedas no grupo tratado, na ordem dos 71% (que coincide com a dita relação não linear entre o *status* sérico médio insuficiente de vitamina D no início do estudo e os resultados favoráveis, visto que neste estudo esse valor foi o mais baixo registado, à volta de 9,8 ng/mL). Este *outcome* poderá estar associado aos efeitos extra-musculoesqueléticos da vitamina D que é sabido existirem pela presença de receptores de vitamina D nas células do sistema nervoso, dos cardiomiócitos, do sistema imunitário, nas paredes dos vasos sanguíneos e que aparentemente conferem à sua suplementação um efeito cardioprotector e neuroprotector(37, 38).

Outros factores independentes preditores de queda e que foram revistos são a estatura dos participantes e a ClCr (CrCl). Após ajustamento da estatura dos participantes no grupo tratamento e grupo controlo, dado que indivíduos longilíneos têm risco acrescido, os resultados foram significativos na suplementação com 1 000 UI de ergocalciferol diário associado a 1 000 mg de Ca no estudo de Prince, *et al.*(30). No estudo Gallagher, *et al.*(2007)(28), os participantes com CrCl<60ml/min reportaram redução no número de quedas substancialmente superior aos participantes com CrCl≥60ml/min com hormonoterapia

associada ao calcitriol diários ou simplesmente calcitriol, apesar de no subgrupo $\text{CrCl} \geq 60 \text{ml/min}$ também se ter atingido a significância nos resultados. Neste estudo ainda, houve um efeito acrescido da associação de terapia hormonal a um análogo ativado da vitamina D (calcitriol), não tendo sido atingida a significância com a terapia hormonal exclusiva. Na análise primária, Dukas, *et al.*(21) utilizaram, igualmente, um análogo ativado da vitamina D, o alfacalcidol, que teve a particularidade de atingir bons resultados na suplementação em subgrupos com ingestão diária de Ca superior às 512 mg. Nos estudos analisados que associavam o Ca à vitamina D, este não aparenta possuir papel determinante nos resultados, sobretudo se houver controlo do aporte diário na dieta, embora outros estudos confirmem que a associação é benéfica em comparação com Ca apenas e os resultados sugerem haver melhoria na ordem dos 9% no equilíbrio em idosas residentes na comunidade a partir do segundo mês de tratamento(39).

Em termos de segurança, apenas o estudo de López-Torres, *et al.*(34) destacou números de reacções adversas importantes no grupo tratado; porém, é necessário atentar de novo à posologia da suplementação da vitamina D. Neste contexto, a posologia com doses diárias elevadas na ordem das 800 UI de 25(OH)D ininterruptas é consensual nos estudos que a avaliam como sendo inócua para populações sem morbidade significativa.

5. Conclusão

Com posologia adequada na ordem das 800 UI diárias de vitamina D sem interrupção, não só é possível atingir resultados promissores, como provavelmente se evitam algumas das poucas reacções adversas que alguns estudos associam à sua toma. Os resultados deste método de suplementação parecem ser expressivamente mais favoráveis quando os indivíduos intervencionados têm um nível sérico subóptimo de vitamina D, embora muitos estudos não atentem particularmente a este factor. Estando garantido o aporte diário recomendado de Ca na dieta, não parece haver necessidade para a sua suplementação conjunta; todavia, admite-se a necessidade de mais e melhores estudos neste âmbito para verificar o verdadeiro potencial do Ca. Na sua prática diária, os médicos poderão encontrar na suplementação da vitamina D uma ferramenta útil, segura e pouco dispendiosa para proteger uma população cada vez mais envelhecida. Sob esta linha de raciocínio, é necessário ter sempre em atenção os factores de risco para a ocorrência de quedas e que foram particularmente debatidos nesta investigação, como a estatura dos doentes, o sedentarismo, a insuficiência renal ($CrCl < 60 \text{ml/min}$), as sequelas de AVC, a mulher pós-menopáusica, pois todos os indivíduos com um ou mais destes factores beneficiam tendencialmente com a suplementação supracitada.

Alguns dos estudos analisados, como o Gallagher, *et al.*(2004) e o Dukas, *et al.* sugerem ainda que adicionando à vitamina D a toma concomitante de fármacos que permitam contrariar os factores de risco de quedas, tais como suplementos de Ca e hormonoterapia de substituição, os resultados podem ainda ser mais favoráveis. Contudo, há muitas questões com resposta ainda incerta nesta temática. Com as doses altas diárias a apresentar bons resultados e as doses maiores intervaladas efeitos deletérios, existe uma aparente relação amor-ódio entre a vitamina D e os seus efeitos desejados que se quer ver esclarecida para melhor compreender o seu mecanismo de acção. Um estudo com desenho semelhante ao

Harwood, *et al.*(20) que compare directamente estas duas posologias mas com um número considerável de participantes revela-se deveras pertinente, na medida em que pode permitir tirar ilações sobre esta problemática tão controversa.

Uma questão pertinente e não menos negligenciada é a qualidade dos estudos que se elaboram nesta área de investigação. Alguns dos estudos analisados passam, com certa nitidez, a impressão que se houvesse mais rigor na elaboração dos grupos de tratamento e controlo, nos critérios de inclusão e exclusão de participantes, no acompanhamento e no método de registo do *outcome* pretendido, os resultados poderiam ser diferentes e naturalmente mais conclusivos.

Agradecimentos

Sinceros agradecimentos ao Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo, por tornar o projecto possível, à minha Ana, pela ajuda incotornável, e aos meus pais, José Henriques e Maria de Jesus, porque sem eles jamais apresentaria uma tese.

6. Referências Bibliográficas

1. Visweswaran RK, Lekha H. Extraskelatal effects and manifestations of Vitamin D deficiency. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(4):602-10.
2. Interna SPdM. Declaração Portuguesa da Vitamina D. 2009.
3. Bischoff-Ferrari H. Vitamin D - from essentiality to functionality. *Int J Vitam Nutr Res.* 2012;82(5):321-6.
4. Uzor S, Baillie L, Skelton DA, Rowe PJ. Falls prevention advice and visual feedback to those at risk of falling: study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14:79.
5. The Lancet D, amp, Endocrinology. Vitamin D: chasing a myth? *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2013.
6. Messinger-Rapport BJ. Geriatrics update 2012: what parts of our practice to change, what to 'think about'. *Cleve Clin J Med.* 2012;79(5):347-53.
7. Organization WH. Falls - Fact Sheet N° 344: WHO Media Centre; 2012 [cited 2014 26/01/2014]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs344/en/#>.
8. Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(1):148-57.
9. Saúde DGd. PREVENÇÃO DOS ACIDENTES DOMÉSTICOS COM PESSOAS IDOSAS www.dgs.pt: Direcção Geral de Saúde, 2008.
10. de Negreiros Cabral K, Perracini MR, Soares AT, de Cristo Stein F, Sera CT, Tiedemann A, et al. Effectiveness of a multifactorial falls prevention program in community-dwelling older people when compared to usual care: study protocol for a randomised controlled trial (Prevquedas Brazil). *BMC Geriatr.* 2013;13:27.
11. Organization WH. WHO GLOBAL REPORT ON FALLS PREVENTION IN OLDER AGE. Geneva Switzerland: 2007.
12. Montero-Fernandez N, Serra-Rexach JA. Role of exercise on sarcopenia in the elderly. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2013;49(1):131-43.
13. Huang W-NW, Chi W-C, Hu L-J. Associations between fear of falling and functional balance in older adults. *International Journal of Therapy and Rehabilitation.* 2013;20(2):101-7.
14. Landers MR, Durand C, Powell DS, Dibble LE, Young DL. Development of a scale to assess avoidance behavior due to a fear of falling: the Fear of Falling Avoidance Behavior Questionnaire. *Phys Ther.* 2011;91(8):1253-65.
15. Lach HW, Parsons JL. Impact of fear of falling in long term care: an integrative review. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(8):573-7.
16. Goldman L, Ausiello D. *Cecil Medicine.* 23rd ed. Philadelphia: SAUNDERS ELSEVIER; 2007.
17. Bastable R, Rann S, Barker V. Top Tips in 2 minutes. *British Journal of General Practice.* 2008;58(547):136-7.
18. Latham NK, Anderson CS, Lee A, Bennett DA, Moseley A, Cameron ID. A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: the Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(3):291-9.

19. Dhesei JK, Jackson SH, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Swift CG, et al. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing*. 2004;33(6):589-95.
20. Harwood RH, Sahota O, Gaynor K, Masud T, Hosking DJ. A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. *Age Ageing*. 2004;33(1):45-51.
21. Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS, Schacht E, Birkner-Binder D, Damm TN, et al. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(2):230-6.
22. Gallagher JC. The effects of calcitriol on falls and fractures and physical performance tests. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89-90(1-5):497-501.
23. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9471):1621-8.
24. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(3):187-92.
25. Flicker L, MacInnis RJ, Stein MS, Scherer SC, Mead KE, Nowson CA, et al. Should older people in residential care receive vitamin D to prevent falls? Results of a randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(11):1881-8.
26. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):424-30.
27. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(2):234-9.
28. Gallagher JC, Rapuri PB, Smith LM. An age-related decrease in creatinine clearance is associated with an increase in number of falls in untreated women but not in women receiving calcitriol treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):51-8.
29. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women--a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(12):1852-7.
30. Prince RL, Austin N, Devine A, Dick IM, Bruce D, Zhu K. Effects of ergocalciferol added to calcium on the risk of falls in elderly high-risk women. *Arch Intern Med*. 2008;168(1):103-8.
31. Grieger JA, Nowson CA, Jarman HF, Malon R, Ackland LM. Multivitamin supplementation improves nutritional status and bone quality in aged care residents. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(4):558-65.
32. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *Jama*. 2010;303(18):1815-22.
33. Glendenning P, Zhu K, Inderjeeth C, Howat P, Lewis JR, Prince RL. Effects of three-monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility, and muscle

strength in older postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2012;27(1):170-6.

34. Lopez-Torres Hidalgo J. [Effect of calcium and vitamin D in the reduction of falls in the elderly: A randomized trial versus placebo.]. *Med Clin (Barc)*. 2013.

35. Wood AD, Secombes KR, Thies F, Aucott LS, Black AJ, Reid DM, et al. A parallel group double-blind RCT of vitamin D3 assessing physical function: is the biochemical response to treatment affected by overweight and obesity? *Osteoporos Int.* 2014;25(1):305-15.

36. Kalyani RR, Stein B, Valiyil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(7):1299-310.

37. Gianforcaro A, Hamadeh MJ. Vitamin d as a potential therapy in amyotrophic lateral sclerosis. *CNS Neurosci Ther.* 2014;20(2):101-11.

38. Norman PE, Powell JT. Vitamin d and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2014;114(2):379-93.

39. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2000;15(6):1113-8.