

## ***Calcifediol mensal versus calcifediol quinzenal no tratamento de pacientes com osteoporose.***

JM Olmos (1), F Arnaiz (1), JL Hernandez (1), JM Olmos-Martínez (2), J González Macías (1)

### ARTIGO DE COMPARTILHAMENTO

#### Resumo

**METAS:** Avaliar as concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D, 25 (OH) D, em pacientes osteoporóticos tratados por um ano com calcifediol.

**MÉTODOS:** Foram estudados 156 pacientes com osteoporose (23 homens e 133 mulheres) com idade de  $71,9 \pm 9,6$  anos que haviam recebido tratamento com calcifediol por pelo menos um ano. Noventa e dois deles receberam 0,266 mg de calcifediol a cada 15 dias e os 64 restantes receberam a mesma dose uma vez por mês. Os níveis séricos de 25 (OH) D, PTH intacto (iPTH), propeptídeo amino-terminal do procolágeno tipo I (PINP) e telopeptídeo carboxi-terminal do colágeno tipo I (CTX) foram determinados antes e um ano após o início do tratamento.

**RESULTADOS:** Com ambos os regimes de tratamento, um aumento significativo na concentração de 25 (OH) D foi observado ( $p < 0,001$ ). A porcentagem de pacientes que atingiram níveis de 25 (OH) D maiores que 20 e 30 ng / ml foi semelhante com ambos os regimes, enquanto a de pacientes que ultrapassaram 60 ng / ml foi maior com a dose quinzenal ( $p < 0,01$ ). A concentração de iPTH diminuiu significativamente após a administração de calcifediol, embora nesta ocasião não houvesse diferenças entre as duas formas de tratamento. Ambos os marcadores, PINP e CTX, diminuíram de forma semelhante em pacientes tratados com antirreabsortivos ( $p < 0,0001$ ), sem que essas alterações estivessem relacionadas ao regime de calcifediol.

**CONCLUSÕES:** A administração mensal de 0,266 mg de calcifediol é adequada para atingir níveis eficazes de vitamina D, e também é segura o suficiente para evitar atingir níveis potencialmente prejudiciais desta, por isso seria preferível ao regime quinzenal na prática clínica habitual.

**Palavras-chave:** calcifediol; PTH; osteoporose; vitamina D; marcadores de remodelação

## Monthly calcifediol versus biweekly calcifediol in the treatment of patients with osteoporosis.

### Abstract

**GOALS:** To evaluate the serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D, in osteoporotic patients treated for one year with calcifediol.

**METHODS:** We studied 156 patients with osteoporosis (23 men and 133 women) aged  $71.9 \pm 9.6$  years who had been treated with calcifediol for at least one year. Ninety-two of them received 0.266 mg calcifediol every 15 days and the remaining 64 received the same dose once a month. Serum levels of 25(OH)D, intact PTH (iPTH), amino-terminal procollagen type I propeptide (PINP) and carboxy-terminal collagen type I telopeptide (CTX) were determined before and one year after the start of treatment.

**RESULTS:** With both treatment regimens, a significant increase in 25(OH)D concentration was observed ( $p < 0.001$ ). The percentage of patients achieving 25(OH)D levels greater than 20 and 30 ng/ml was similar with both regimens, whereas that of patients exceeding 60 ng/ml was higher with the biweekly dose ( $p < 0.01$ ). The iPTH concentration significantly decreased after administration of calcifediol, although on this occasion there were no differences between the two forms of treatment. Both markers, PINP and CTX, similarly decreased in patients treated with antiresorptives ( $p < 0.0001$ ), without these changes being related to the calcifediol regimen.

**CONCLUSIONS:** A monthly administration of 0.266 mg calcifediol is adequate to achieve effective levels of vitamin D, and is also safe enough to avoid potentially harmful levels of vitamin D, so it would be preferable to the biweekly regimen in standard clinical practice.

**Keywords:** calcifediol; PTH; osteoporosis; vitamin D; makeover markers

**Instituição afiliada:** 1- Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla Instituto de Pesquisas em Saúde (IDIVAL) - Santander (Espanha). 2- Departamento de Doenças Digestivas. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla Instituto de Pesquisas em Saúde (IDIVAL) - Santander (Espanha)

**Dados da publicação:** \* Artigo recebido em 10 de junho, revisado em 15 de junho, aceito para publicação em 20 de junho e publicado em 30 de junho.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2021v3n6p72-84>

José M. Olmos [miromj@humv.es](mailto:miromj@humv.es)

\*Data referente ao envio do artigo pelos editores e não pelos autores, pois este é um artigo de compartilhamento onde não há o endoço formal dos autores.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

## INTRODUÇÃO

Não há acordo unânime sobre os níveis normais de vitamina D na população em geral <sup>1,2,3,4-5</sup>. Alguns autores consideram que há deficiência grave de vitamina D quando os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D ou calcifediol) estão abaixo de 10 ng / mL, deficiência moderada quando estão entre 10 e 20 ng / mL, insuficiência entre 20 e 30 ng / mL e valores adequados se estiverem acima de 30 ng / mL <sup>1,2-3</sup>. Outros, por outro lado, como o Instituto de Medicina dos Estados Unidos, propõem valores para a população geral saudável acima de 20 ng / mL <sup>4</sup>. O nível que poderia ser considerado excessivo e potencialmente prejudicial também não está completamente estabelecido, embora haja uma tendência de situá-lo em torno de 50-60 ng / mL <sup>1,5,7,8</sup>.

No que se refere especificamente aos pacientes com osteoporose, a maioria das Diretrizes de Prática Clínica afirma que o tratamento com antirreabsortivos ou anabólicos deve ser acompanhado de ingestão adequada de vitamina D, além de quantidade adequada de cálcio <sup>9,10-11</sup>. Esta última, sempre que possível, deve ser administrada com a dieta, enquanto a vitamina D é recomendada na forma de suplementos. Aspecto também debatido é o dos níveis séricos de 25 (OH) D que os portadores dessa doença devem atingir, embora a maioria dos autores e sociedades científicas, inclusive espanholas, considerem concentrações séricas acima de 30 ng / mL <sup>2,3,5,6,9 de Outubro de de Novembro de - de Dezembro de</sup>. Para atingir esses objetivos, recomenda-se administrar uma dose diária de 800-1.000 UI de vitamina D (na Europa a vitamina D utilizada é a vitamina D3 - colecalciferol-), embora seu equivalente semanal, quinzenal ou mensal também possa ser administrado <sup>10</sup>. A potência biológica da vitamina D é estabelecida em unidades internacionais (UI), de forma que 1 µg de colecalciferol equivale a 40 UI <sup>13</sup>. Em alguns países, como a Espanha, a 25-hidroxivitamina D3, um metabólito da vitamina D também chamado de calcifediol ou calcidiol, também está disponível comercialmente. É preparado em unidades dispensadoras de 0,266 mg. A equivalência exata desta dose com a vitamina D em termos de atividade metabólica (quantas UI de atividade da vitamina D é 1 µg de calcifediol) não é conhecida com precisão total, mas o regime terapêutico mais difundido tem sido administrá-la uma vez ao dia. mês ou a cada quinze dias, em comparação com as 800-1.000 UI diárias de colecalciferol que mencionamos acima.

O calcifediol é mais hidrofílico que o colecalciferol, tem meia-vida mais curta e causa aumento mais rápido e sustentado dos níveis séricos de 25 (OH) D <sup>14,15</sup>. Um estudo recente realizado em nosso país em 40 mulheres com osteoporose pós-menopausa <sup>16</sup> indica que os níveis de 25 (OH) D estavam em torno de 80 ng / mL (linha de base: 15,2 ng / mL) após a administração de uma dose semanal de 0,266 mg de calcifediol por seis meses, e cerca de 65 ng / mL (linha de base: 15,8 ng / mL) com a mesma dose em um esquema quinzenal. Em outro estudo realizado por nosso grupo <sup>17</sup> Em mulheres osteoporóticas em tratamento com alendronato, a administração de 0,266 mg de

calcifediol semanalmente por três meses também conseguiu aumentar os níveis de 25 (OH) D de forma semelhante ( $82 \pm 31$  ng / mL; linha de base 21 ng / mL).

Esses dados parecem indicar que os níveis de 25 (OH) D que são alcançados com o regime terapêutico semanal ou quinzenal podem gerar concentrações de vitamina D [1,567-8](#) maiores do que as desejáveis. Portanto, é possível pensar na possibilidade de que a administração de uma dose de calcifediol mais espaçada no tempo seja suficiente para manter níveis adequados de 25 (OH) D na prática clínica de rotina. Por esse motivo, propusemos: a) avaliar as concentrações séricas de 25 (OH) D em pacientes osteoporóticos tratados por um ano com doses quinzenais ou mensais de 0,266 mg de calcifediol; eb) determinar se há alterações nos níveis de hormônio da paratireóide intacto (iPTH) e marcadores de remodelação, pró-peptídeo amino-terminal de procolágeno tipo I (PINP) e telopeptídeo carboxi-terminal de colágeno tipo I (CTX), após a administração de ambas as doses de calcifediol.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Pacientes

Os dados dos últimos 200 pacientes com osteoporose atendidos até o momento do estudo na Unidade de Metabolismo Ósseo e Mineral de nosso Centro e que receberam tratamento com 0,266 mg de calcifediol (Hidroferol®) a cada duas semanas foram revisados retrospectivamente. ou mensal para pelo menos um ano (média  $\pm$  SD:  $15 \pm 3$  meses). Os critérios de exclusão foram o sofrimento de determinados processos (má absorção, insuficiência renal [filtração glomerular  $<45$  mL / min /  $1,73$  m<sup>2</sup>], hipertireoidismo não controlado, hiperparatireoidismo primário, doença hepática crônica, doenças inflamatórias crônicas) ou o acompanhamento de tratamentos que podem interferir no metabolismo ósseo (glicocorticóides, anticonvulsivantes, tratamentos anti-hormonais), bem como o tratamento anterior com suplementos de vitamina D. também aqueles que reconheceram adesão terapêutica inadequada. O diagnóstico de osteoporose baseou-se na presença de fraturas por fragilidade (vertebral ou quadril) ou na existência de densitometria óssea com valores de  $T \leq -2,5$  na coluna lombar, colo do fêmur ou quadril total (DXA, Hologic QDR 4500). A maioria dos pacientes também recebeu tratamento antirreabsortivo (63% com bifosfonatos orais, 9% com zoledronato e 28% com denosumabe). Os dados clínicos e analíticos foram coletados por meio do prontuário eletrônico. Em todos os casos, o mês em que as duas determinações analíticas foram feitas (linha de base e após o tratamento) foi coletado. O índice de massa corporal (IMC) foi obtido pela divisão do peso em kg. Insira a altura em metros ao quadrado. Peso e altura foram medidos com o paciente de cueca e descalço.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Clínica (CEIC) local (2017.023).

O critério para decisão do regime terapêutico quinzenal ou mensal baseou-se no valor basal de 25 (OH) D, preferindo-se o primeiro nos casos em que esse valor fosse menor. No entanto, não foi estabelecido um valor de corte preciso, cabendo a decisão ao médico responsável pelo paciente. A análise retrospectiva revelou que 90% dos pacientes que receberam o regime quinzenal tinham valores basais abaixo de 20 ng / mL, enquanto esse percentual era de apenas 53% no caso do regime mensal.

### **Determinações analíticas**

Os níveis séricos de 25 (OH) D, iPTH, PINP e CTX foram determinados antes (linha de base) e pelo menos um ano (12-25 meses) após o início do tratamento com calcifediol (média  $\pm$  DP: 15  $\pm$  3 meses).

Todas as determinações foram feitas com o estômago vazio logo pela manhã. As determinações de rotina (glicose, creatinina, cálcio, albumina, fosfato, fosfatase alcalina) foram realizadas por métodos automatizados em um analisador automático TechniconDax (Technicon Instruments. Colorado, EUA). As concentrações séricas de 25 (OH) D, iPTH e marcadores de remodelação (PINP e CTX) foram avaliadas em sistema automatizado de quimioluminescência. No caso de 25 (OH) D, foi usado o ensaio de quimioluminescência DiaSorin LIAISON (DiaSorin, Stillwater. Minnesota, EUA) e nos demais testes o ensaio IDS-ISYS (Immunodiagnostic Systems Hokding PLC. London, RU). O limite de detecção para 25 (OH) D foi de 4 ng / mL e os coeficientes de variação (CV) intra e interensaio foram 4,4% e 8,3%, respectivamente. Em relação ao iPTH, o limite de detecção foi de 6 pg / mL, com faixa normal de 10 a 45 pg / mL. Os CVs intra-ensaio e inter-ensaio foram 3,7% e 5,4%, respectivamente. O limite de detecção de PINP foi de 5 ng / mL (intervalo de referência entre 18 e 102 ng / mL) e seus CVs intra-ensaio e inter-ensaio foram de 4,6% e 9,2%, também respectivamente. Finalmente, os CVs intra-ensaio e inter-ensaio de CTX foram de 5,9% e 10%, respectivamente, e seu intervalo de referência foi de 0,152-0,761 ng / mL.

### **Estudo estatístico**

As variáveis quantitativas foram expressas em média  $\pm$  DP ou mediana (intervalo interquartil) e comparadas pelo teste t de Student ou U de Mann-Whitney, de acordo com a distribuição dos dados. As variáveis qualitativas foram expressas em número e porcentagem, e o teste  $\chi^2$  foi utilizado para sua comparação ou o teste de Fisher, conforme apropriado. As diferenças entre os valores basais e anuais dos hormônios calcitropicos e marcadores de remodelação foram analisadas pelo teste de Wilcoxon. A associação entre a variação percentual (basal-anual) nos níveis séricos de 25 (OH) D, iPTH, PINP e CTX, e idade, sexo, IMC, peso e mês do ano de determinação do Laboratório foi analisada utilizando o Pearson / Spearman coeficiente de correlação. A análise dos dados foi realizada usando o pacote estatístico SPSS v20 (Chicago, IL). Um p < 0,05 foi

considerado significativo em todos os cálculos.

## RESULTADOS

Após a aplicação dos critérios de exclusão, finalmente estudamos 156 pacientes (23 homens e 133 mulheres) com idades entre 49 e 93 anos (média  $\pm$  DP: 71,9  $\pm$  9,6). Todos receberam tratamento com calcifediol por pelo menos um ano, com média de 15  $\pm$  3 meses. Noventa e dois deles receberam 0,266 mg de calcifediol a cada 15 dias e os 64 restantes receberam a mesma dose uma vez ao mês ( [Tabela 1](#) ). Os pacientes que receberam o esquema quinzenal eram mais velhos (4,6 anos;  $p < 0,05$ ). Não houve, no entanto, diferenças de peso ou IMC.

**Tabela 1.** Características basais dos pacientes incluídos no estudo (dose quinzenal e dose mensal).

	Quinzenal	Mensual	Total
Nº pacientes	92	64	156
Edad (años) #	73,8 (9,3)	69,2 (9,6)	71,9 (9,6)*
Sexo (M/V)	75/17	58/6	133/23
Peso (kg) #	64,9 (13,5)	63,5 (9,9)	64,3 (12,0)
Talla (m) #	1,55 (0,06)	1,56 (0,08)	1,55 (0,07)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) #	26,9 (5,3)	26,2 (4,5)	26,6 (4,9)

#: metade de); \* :  $p < 0,05$ .

Como pode ser visto na [Tabela 2](#) , e de acordo com os critérios que levaram à escolha de um ou outro esquema terapêutico, os níveis basais de 25 (OH) D foram menores nos pacientes que receberam calcifediol a cada duas semanas do que naqueles que receberam a dose mensal ( $p < 0,01$ ). Em termos absolutos, a diferença foi de aproximadamente 7 ng / mL (16,7 ng / mL vs.23,3 ng / mL). Com ambos os regimes de tratamento, foi observado um aumento significativo na concentração de 25 (OH) D ( $p < 0,001$ ), embora esses valores fossem maiores com o regime quinzenal do que com o regime mensal (em termos absolutos, 39,5 ng / mL e 15,5 ng / mL, o que significa aumentos de 323% e 85% em termos relativos [ $p < 0,0001$ ]). A concentração final foi claramente maior nos pacientes que receberam o regime quinzenal (56,2  $\pm$  18,5 ng / mL vs. 38,8  $\pm$  12,5 ng / mL;  $p < 0,01$ ).

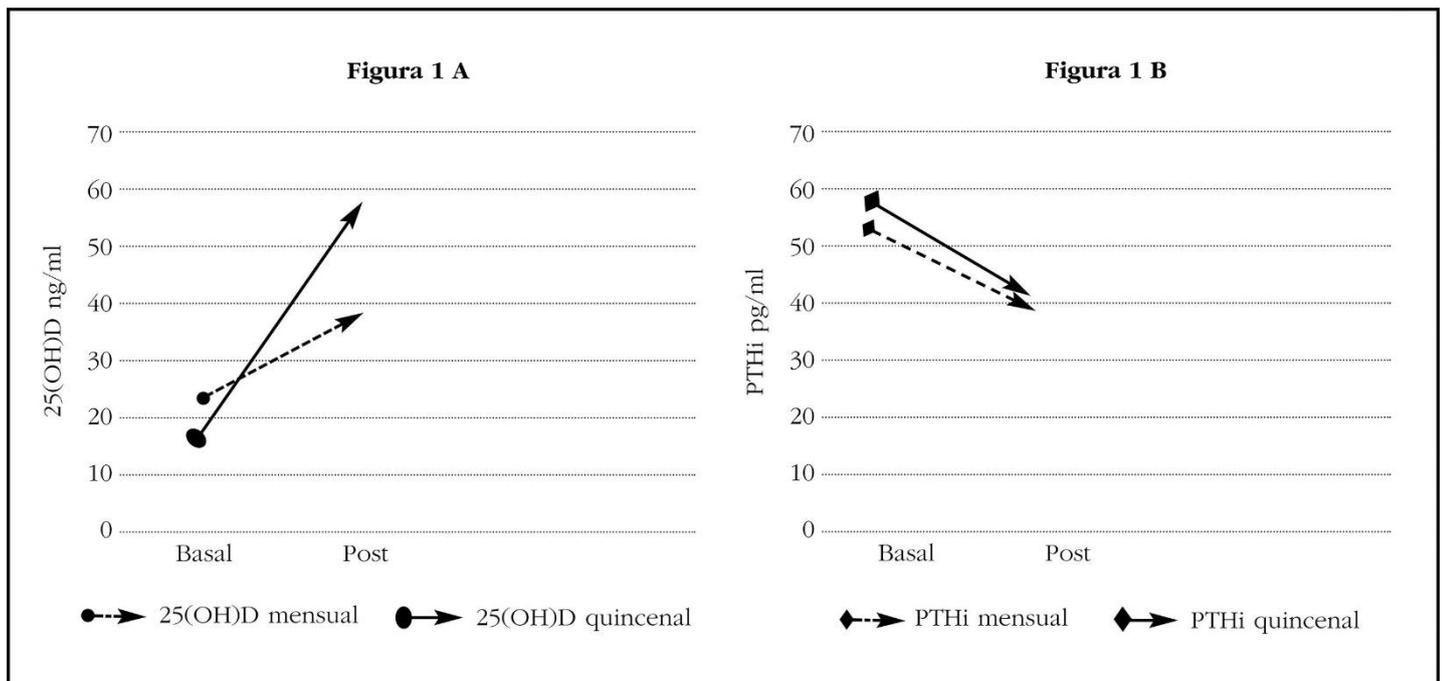
**Tabela 2.** Concentrações de 25 (OH) D, iPTH, PINP e CTX antes (linha de base) e após pelo menos um ano de tratamento (após o tratamento) com 0,266 mg de calcifediol quinzenal (dose quinzenal) ou mensal (dose mensal). Expresso como média (SD)

	Dosis quinzenal		Dosis mensual	
	Basal	Tras tto.	Basal	Tras tto.
25(OH)D (ng/mL)	16,7 (9,3)	56,2 (18,5)**	23,3 (8,3)	38,8 (12,5)**‡
PTHi (pg/mL)	57,9 (26,0)	40,7 (17,5)**	52,9 (25,0)	38,6 (15,9)**
PINP (ng/mL)	47,1 (27,4)	26,9 (19,8)**	36,5 (17,0)	26,7 (18,1)**
CTX (ng/mL)	0,573 (0,347)	0,288 (0,333)*	0,484 (0,337)	0,243 (0,219)*

Diferenças entre os valores basais e após o tratamento: ( \* )  $p < 0,01$ ; ( \*\* )  $p < 0,001$ .  
Diferenças entre a dose quinzenal e mensal: ( ‡ )  $p < 0,01$ .

A porcentagem de pacientes que atingiram níveis de 25 (OH) D acima de 20 e 30 ng / mL foi ligeiramente maior com o tratamento quinzenal (100% e 92%, respectivamente) do que com o regime mensal (97% e 80%, respectivamente). No entanto, a porcentagem de pacientes que ultrapassou 60 ng / mL foi maior em pacientes que receberam o regime quinzenal de calcifediol, 38%, em comparação com 6% em pacientes com regime mensal ( $p < 0,01$ ).

A concentração de IPTH diminuiu significativamente após a administração de calcifediol com ambos os regimes de tratamento. É interessante notar que, apesar da existência de diferenças nos valores de 25 (OH) D no final do estudo, os valores de PTH naquele momento eram semelhantes com os dois regimes de tratamento ( [Tabela 2](#), [Figura 1](#) ) As mudanças nos níveis de iPTH em termos absolutos (-19% vs. -20%) também foram semelhantes . Portanto, uma discrepância clara é encontrada no comportamento de 25 (OH) D e PTH.



**Figura 1.** A) Concentrações médias de 25 (OH) D, antes (basal) e após pelo menos

um ano de tratamento (pós) com 0,266 mg de calcifediol mensal ou quinzenalmente. B) Concentrações médias de iPTH, antes (linha de base) e após pelo menos um ano de tratamento (pós) com 0,266 mg de calcifediol mensal ou quinzenalmente

Todos os pacientes tinham valores basais de cálcio normais e nenhum caso de hipercalcemia foi detectado com ambos os regimes de tratamento.

Os resultados dos marcadores de remodelação (PINP e CTX) também são apresentados na [Tabela 2](#). Como esperado, ambos os marcadores, PINP e CTX, diminuíram significativamente em pacientes tratados com agentes antirreabsortivos ( $p < 0,0001$ ), sem que essas alterações estivessem relacionadas ao regime posológico do calcifediol (quinzenal ou mensal).

Por fim, as alterações nos níveis de 25 (OH) D, iPTH, PINP e CTX não foram relacionadas à idade, sexo, peso, IMC ou mês do ano em que as amostras foram obtidas.

## DISCUSSÃO

Na maioria das Diretrizes de Prática Clínica de Osteoporose, é recomendado que os níveis séricos de 25 (OH) D estejam acima de 20 ng / mL e até mesmo excedam 30 ng / mL [910-11](#). Em nosso estudo, a grande maioria dos pacientes que receberam doses mensais ou quinzenais de calcifediol por pelo menos um ano, superou esses valores. Especificamente, a porcentagem de pacientes que atingiram níveis de 25 (OH) D maiores que 20 e 30 ng / mL foi de 100% e 92% com o regime quinzenal e 97% e 80% com o regime mensal, respectivamente.

Como seria de se esperar, as concentrações médias de 25 (OH) D alcançadas por pacientes tratados com calcifediol por pelo menos um ano foram menores com o regime mensal do que com o regime quinzenal. No entanto, pode-se concluir que ambos os regimes são eficazes em atingir concentrações de 25 (OH) D metabolicamente suficientes. Um critério convencionalmente utilizado para avaliar a eficácia dos níveis séricos de 25 (OH) D é sua relação com o PTH sérico, relação negativa, pois inibe sua produção. Como o PTH é considerado prejudicial aos ossos, sua inibição pela vitamina D deve ser benéfica. Embora não haja um acordo geral sobre as características exatas dessa relação, a ideia mais amplamente aceita é que à medida que os níveis de 25 (OH) D aumentam, [2, 3, 18, 19, 20, 21 de - 22 de](#). Pelo que vimos comentando, acima referido valor de 25 (OH) D, o efeito benéfico não continua a aumentar, à medida que cessa a diminuição do PTH. Embora não se saiba exatamente a que concentração de 25 (OH) D corresponde esse valor, parece que há concordância de que ele deva estar entre 20 e 30 ng / mL, ou próximo a esses valores [20 21 - 22](#). Um estudo do nosso grupo realizado em mais de 1.800 pessoas (1.154 mulheres na pós-menopausa e 657 homens com 50 anos ou mais) descobriu que o limiar de 25 (OH) D necessário para prevenir o aumento do PTH (e a perda de massa

óssea) seria em torno de 30 ng / mL<sup>22</sup>. Os resultados do presente trabalho indicam uma ideia equivalente ao mostrar que a concentração de iPTH diminuiu significativamente após a administração de calcifediol, sem diferenças no comportamento do hormônio entre os dois regimes de tratamento. Na verdade, a redução obtida com a programação quinzenal foi de 19% e de 20% com a mensal. Em última análise, portanto, a partir de um determinado valor, a vitamina D não exerce mais efeitos benéficos.

Os estudos sobre as doses desejáveis de vitamina D e os níveis séricos de 25 (OH) D geralmente enfocam os aspectos de sua eficácia. A possível toxicidade da vitamina D tem sido tradicionalmente relacionada ao desenvolvimento de hipercalcemia, que só ocorre com altas doses de vitamina D (vários milhares de unidades por dia) e níveis de 25 (OH) D em faixas superiores a 100 ng / mL<sup>3</sup>. Portanto, foi considerada uma substância segura. Porém, nos últimos anos surgiram dados sugerindo que a vitamina D poderia desenvolver outros efeitos deletérios, independentes da hipercalcemia, com níveis bem menores, de modo que se cristalizou a ideia de que, em termos de Geral, a relação entre os efeitos benéficos ou deletérios de vitamina D e seus níveis estão relacionados à U (ou seja, efeitos deletérios se desenvolvem tanto com níveis baixos quanto altos da vitamina), com a particularidade de que os últimos começariam a se estabelecer com níveis de 25 (OH) D muito mais baixos do que os 100 ng / mL mencionados acima, com valores em torno de 50-60 ng / mL tendo sido indicados. Michaelson *et al.*<sup>23</sup> Por exemplo, eles seguiram uma coorte de 1.194 homens observando uma relação em forma de U entre a concentração de vitamina D e a mortalidade total. A morfologia da curva também foi cumprida especificamente na mortalidade por câncer. Durup *et al.*<sup>8</sup> também descreveu em 247.574 pessoas uma associação em forma de J inversa entre os níveis séricos de 25 (OH) D e mortalidade. Smith *et al.*<sup>24</sup>, em estudo realizado com diferentes doses de suplementos de vitamina D, observaram que seu efeito nas quedas também apresenta uma curva em forma de U, tanto em termos de dose quanto de 25 (OH) D em análise. Os diversos estudos realizados nesta linha não coincidem exatamente nos valores que poderiam ser preferíveis, mas em termos gerais, revisões e documentos de consenso<sup>5,7</sup> indicam que valores acima de 50-60 ng / mL devem ser evitados.

Os resultados do nosso estudo mostram que enquanto os valores alcançados com o regime mensal estão em uma zona de segurança (38,8 ± 12,5 ng / mL), aqueles obtidos com o regime quinzenal o fazem em valores potencialmente nocivos (56,2 ± 18,5 ng / mL), já o percentual de pacientes que ultrapassou 60 ng / mL entre os que receberam o esquema quinzenal foi de 38%, contra 6% dos que receberam o mensal (p <0,01). Conseqüentemente, nosso trabalho sugere que o esquema terapêutico com 0,266 mg de calcifediol por mês é o mais adequado. Isso não significa, de forma alguma, que tal padrão deva ser considerado rigidamente, uma vez que no alcance de um ou outros níveis de 25 (OH) D intervêm fatores individuais (por exemplo, genéticos) e fatores circunstanciais, Eles podem aconselhar a modificação da dose recomendada em um paciente específico. Portanto, a dosagem periódica da 25 (OH) D sérica é recomendada

para verificar se o esquema está sendo adequado.

Em relação ao comportamento dos marcadores de remodelação, como esperado, ambos os marcadores, PINP e CTX, diminuíram significativamente em pacientes tratados com antirresorbitantes, tanto naqueles que receberam bifosfonatos quanto naqueles que receberam denosumabe, sem essas alterações estarão relacionadas ao regime de dosagem de calcifediol (quinzenal ou mensal). Isso não deve ser interpretado no sentido de que a dotação de vitamina D não influencia a resposta aos medicamentos antirreabsortivos. Em estudo realizado por nosso grupo <sup>17</sup>Em mulheres com osteoporose recebendo tratamento com alendronato, das quais algumas foram suplementadas com 0,266 mg de calcifediol semanalmente por três meses e outras não, descobrimos que a resposta foi maior nas pacientes suplementadas, especialmente quando elas começaram a partir de uma situação de hipovitaminose basal (25 (OH) D <20 ng / mL).

Dentre as limitações de nosso estudo, deve-se destacar que se trata de um estudo observacional retrospectivo, não podendo ser descartada a existência de certos vieses (seleção, alocação, etc.), bem como fatores de confusão. Por exemplo, em nosso estudo, a atribuição de pacientes a um ou outro regime de tratamento não foi realizada de forma aleatória, mas de acordo com os critérios do médico responsável pelo cuidado do paciente. Não é surpreendente, portanto, que os pacientes que receberam o regime quinzenal eram mais velhos e apresentaram valores basais de 25 (OH) D mais baixos do que aqueles que receberam o regime mensal. No entanto, um dos pontos fortes de nosso estudo é que ele foi realizado em condições normais de prática clínica.

Em conclusão, nossos resultados indicam que em pacientes com osteoporose em tratamento para ela, a administração mensal de 0,266 mg de calcifediol é, em primeiro lugar, adequada para atingir níveis eficazes de vitamina D e, em segundo lugar, suficientemente segura para evitar atingir níveis potencialmente prejudiciais da mesma. , por isso seria preferível ao regime quinzenal na prática clínica de rotina.

**THE AUTHORS DECLARE NO CONFLICTS OF INTEREST.**

#### **DECLARAÇÃO CCBY**

Este artigo é uma cópia com adaptação para o português do original "Olmos, J. M., et al. "Calcifediol mensual frente a calcifediol quincenal en el tratamiento de pacientes osteoporóticos. Estudio en la vida real." *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* 10.2 (2018): 89-95."<sup>25</sup>

Esta cópia com adaptação para o português teve como alteração além do idioma um pedaço do título.

Os autores da publicação original não deram endosso específico a esta cópia com

adaptação para a português, a não ser a licença CCBY 4.0 disponibilizada pelo periódico que publicou o artigo original.

Este é o link da licença: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Este é o link do artigo original: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1889-836X2018000200005](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2018000200005)

## REFERÊNCIAS

1. Binkley N, Carter GD. Toward Clarity in Clinical Vitamin D Status Assessment: 25(OH)D Assay Standardization. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46:885-99. [ [Links](#) ]
2. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010;21:1151-4. [ [Links](#) ]
3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-30. [ [Links](#) ]
4. Institute of Medicine (IOM). *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D.* Washington, DC: National Academies Press, 2011. [ [Links](#) ]
5. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, et al.; en representación del Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Recomendaciones de Vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64 (Suppl 1):7-14. [ [Links](#) ]
6. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de Vitamina D. Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines. *Rev Osteoporosis Metab Miner.* 2011;3:53-64. [ [Links](#) ]
7. Zittermann A. The biphasic effect of vitamin d on the musculoskeletal and cardiovascular system. *Int J Endocrinol.* 2017;3206240. [ [Links](#) ]
8. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: The CopDstudy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2644-52. [ [Links](#) ]
9. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25: 2359-81.

[ [Links](#) ]

10. González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X; en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3ª. Versión actualizada 2014). Rev Clin Esp. 2015;215:515-26. [ [Links](#) ]
11. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al; National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos. 2017;12:43. [ [Links](#) ]
12. Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón JL, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. J Bone Miner Res. 2012;27:817-24. [ [Links](#) ]
13. Institute of Medicine (US). Committee to review dietary reference intakes for vitamin d and calcium, dietary reference intakes for calcium and vitamin D, (2011). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>. (Acceso el 10/02/2018). [ [Links](#) ]
14. Jetter A, Egli A, Dawson-Hughe B, Staehelin HB, Stoecklin E, Goessl R, et al. Pharmacokinetics of oral vitamin D(3) and calcifediol. Bone. 2014;59;14-9. [ [Links](#) ]
15. Shieh A, Ma C, Chun RF, Witzel S, Rafison B, Contreras HTM, et al. Effects of CholecalciferolvsCalcifediol on Total and Free 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:1133-40. [ [Links](#) ]
16. Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR, Quesada-Gómez JM. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;164:205-8. [ [Links](#) ]
17. Olmos JM, Hernández JL, Llorca J, Nan D, Valero C, González-Macías J. Effects of 25-Hydroxyvitamin D3 therapy on bone turnover markers and PTH levels in postmenopausal osteoporotic women treated with alendronate. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:4491-7. [ [Links](#) ]
18. Aloia JF, Talwar SA, Pollack S, Feuerman M, Yeh JK. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. Am J Clin Nutr. 2006;84:602-9. [ [Links](#) ]
19. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:185-91. [ [Links](#) ]
20. Kuchuck NO, Pluijm SM, van Schoor NM, Looman CWN, Smit JH, Lips P. Relationships of



- serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1244-50. [ [Links](#) ]
21. Nakamura K, Nashimoto M, Tsuchiya Y, Saito T, Nishiwaki T, Ueno K, et al. Threshold value of serum 25hydroxyvitamin D concentration in relation to elevated serum parathyroid hormone concentrations in elderly Japanese women. *J Bone Miner Res.* 2006;24:395-400. [ [Links](#) ]
  22. Olmos JM, Hernández JL, García-Velasco P, Martínez J, Llorca J, González-Macías J. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. *Osteoporos Int.* 2016;27:105-13. [ [Links](#) ]
  23. Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Sundström J, et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:841-8. [ [Links](#) ]
  24. Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: A randomized clinical trial. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:317-22. [ [Links](#) ]
  25. Olmos, J. M., et al. "Calcifediol mensual frente a calcifediol quincenal en el tratamiento de pacientes osteoporóticos. Estudio en la vida real." *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* 10.2 (2018): 89-95.