

# Alendronato + Vitamina D: Um Tratamento de Primeira Linha na Osteoporose Pós-Menopáusia com Insuficiência de Vitamina D

## ■ OSTEOPOROSE: DIAGNÓSTICO E CLÍNICA

A osteoporose é uma doença sistémica do osso caracterizada por diminuição da massa óssea e alterações da microarquitetura do tecido ósseo, com consequente aumento da fragilidade do osso e do risco de fractura<sup>(1,2)</sup>, que cursa durante muito tempo de forma assintomática<sup>(2)</sup>. É a doença óssea mais frequente, atinge sobretudo as mulheres pós-menopáusicas e os idosos de ambos os sexos e associa-se a custos de saúde directos e indirectos importantes<sup>(1-3)</sup> dado que, 1 em cada 3 mulheres pós-menopáusicas e 1 em cada 5 homens >65 anos sofrerão uma fractura osteoporótica<sup>(2)</sup>.

A osteoporose classifica-se em primária (em que não existem alterações dos exames laboratoriais de rotina), que se subdivide em de tipo I ou pós-menopáusia, de tipo II ou senil (relacionada com o envelhecimento) e idiopática (atinge os adultos jovens), ou secundária (a doenças ou fármacos). A osteoporose tipo I é devida à carência de estrogénios, surge entre os 50 e os 65 anos, é 6 vezes mais frequente na mulher e associa-se mais a fracturas vertebrais e da extremidade distal do rádio (fractura de Colles), porque afecta sobretudo o osso esponjoso. A osteoporose de tipo II aparece após os 65 anos, é duas vezes mais frequente na mulher do que no homem e associa-se mais a fracturas da anca (porque afecta sobretudo o osso cortical)<sup>(1-3)</sup>.

As principais causas de osteoporose secundária incluem doenças reumáticas inflamatórias crónicas (artrite reumatóide, espondilite anquilosante), doenças do foro gastroenterológico (síndromes de má absorção, doença inflamatória do cólon, doença hepática crónica), doenças endócrinas (hipogonadismo primário e secundário, hi-

peritiroidismo, hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing), doenças neurológicas (AVC, doença de Parkinson, doença de Alzheimer), doenças respiratórias (DPCO, asma brônquica), doenças hematológicas (mieloma múltiplo, leucemias, linfomas), doenças hereditárias (osteogénese imperfeita, hipofosfatasia), outras doenças (insuficiência renal crónica, anorexia nervosa, mastocitose), todas as situações clínicas de que resulte imobilização prolongada e fármacos (corticosteróides, anticonvulsivantes, heparina e lítio)<sup>(1-3)</sup>.

As causas de osteoporose secundária mais comuns são a corticoterapia e as doenças endócrinas<sup>(2)</sup>.

Os factores de risco *major* para osteoporose são<sup>(4)</sup>:

- Idade >65 anos;
- Fractura vertebral prévia;
- Fractura de fragilidade depois dos 40 anos;
- História de fractura da anca num dos progenitores;
- Terapêutica corticóide sistémica com mais de 3 meses de duração;
- Menopausa precoce (<40 anos);
- Hipogonadismo;
- Hiperparatiroidismo primário;
- Propensão para quedas aumentada.

Os factores de risco *minor* para osteoporose são<sup>(4)</sup>:

- Artrite reumatóide;
- História de hipertiroidismo clínico;
- Terapêutica crónica com anti-epilépticos;
- Baixo aporte de cálcio na dieta;
- Tabagismo;
- Consumo excessivo de cafeína (>2 chávenas/dia);
- Consumo excessivo de bebidas alcoólicas;
- Índice de massa corporal (IMC) menor do que 19 kg/m<sup>2</sup>;
- Perda de peso superior a 10% relativamente ao peso do indivíduo aos 25 anos;

- Terapêutica crónica com heparina;
- Imobilização prolongada.

A osteoporose primária cursa durante muito tempo de forma assintomática, só sendo nessa fase detectada por medição da densidade mineral óssea (DMO)<sup>(2-4)</sup>; o método mais utilizado para avaliar a DMO é a absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA)<sup>(1-4)</sup>. A DEXA é um método de baixa sensibilidade, que deve ser utilizado para identificar o indivíduo em risco e não para rastreio populacional indiscriminado<sup>(4)</sup>; permite identificar três categorias diagnósticas (normal, osteopenia e osteoporose). A DEXA tem também valor prognóstico porque permite avaliar o risco de fractura<sup>(4)</sup>.

De acordo com as Recomendações actuais<sup>(4)</sup>, têm indicação para efectuar DEXA os indivíduos com um factor de risco *major* ou dois factores de risco *minor* de osteoporose, ou seja:

- Mulheres com idade >65 anos e homens com idade >70 anos;
- Mulheres pós-menopáusicas com idade <65 anos e homens com idade >50 anos se apresentarem 1 factor de risco *major* ou 2 *minor*;
- Mulheres pré-menopáusicas e homens com idade <50 anos apenas se existirem causas conhecidas de osteoporose secundária ou factores de risco *major*.

As mulheres pré-menopáusicas e homens com idade <50 anos, saudáveis, não têm indicação para DEXA e a perimenopausa ou a menopausa, só por si, não são indicações para DEXA<sup>(4)</sup>.

A DEXA permite determinar a DMO, expressa em dois índices, o índice T (comparação do valor medido com o de uma população do mesmo sexo e raça) e o índice Z (comparação do valor medido com o de uma população da mesma idade, sexo e raça), que são expressos em desvios padrão. Os critérios da OMS para

definir a osteoporose utilizam o índice T:  $\geq -1$  = normal; entre  $-1$  e  $-2,5$  = osteopenia (baixa massa óssea);  $\leq -2,5$  = osteoporose ou, caso já existam fracturas, osteoporose grave <sup>(2,4)</sup>. A DMO, expressa em índice Z, constitui o melhor factor de previsão do risco de fractura osteoporótica.

Na fase sintomática o quadro clínico caracteriza-se por fracturas ósseas, espontâneas ou resultantes de traumatismos mínimos. As fracturas típicas da osteoporose pós-menopáusia (primária tipo I) ocorrem nas vértebras e na extremidade distal do rádio (fractura de Colles); as fracturas típicas da osteoporose relacionada com o envelhecimento (primária tipo II) ocorrem na anca (colo do fémur e intertrocântica) e na extremidade proximal do úmero <sup>(1-3)</sup>. É preciso ter sempre em mente que em 60% dos casos as fracturas vertebrais osteoporóticas são assintomáticas, sendo a diminuição progressiva da altura e o aparecimento de hipercifose dorsal que alertam para a sua existência <sup>(2)</sup>.

Em resumo, o diagnóstico de osteoporose primária implica uma história de fracturas ósseas espontâneas ou resultantes de traumatismos mínimos numa mulher pós-menopáusia ou num idoso (mulher ou homem) com avaliação laboratorial de rotina normal e uma DEXA com um índice  $T \leq -2,5$ .

## ■ OSTEOPOROSE: PREVENÇÃO E TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

A prevenção da osteoporose, que deve ser iniciada muito cedo e mantida ao longo da vida, tem como objectivo a obtenção de um bom pico de massa óssea e a sua manutenção, através da identificação e correcção precoce dos factores de risco modificáveis, principalmente dos que se relacionam com o estilo de vida (hábitos alimentares e actividade física) <sup>(4)</sup>. Na prevenção de fracturas de fragilidade é fundamental a avaliação e a correcção de factores de risco para as quedas e outros traumatismos mínimos <sup>(4)</sup>. As medidas não farmacológicas preventivas da osteoporose resumem-se no Quadro I <sup>(4)</sup>. Os valores de aporte alimentar adequado de cálcio e vitamina D são os constantes do Quadro II.

## ■ OSTEOPOROSE: TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O objectivo principal da intervenção farmacológica é a prevenção de fracturas <sup>(4)</sup>. Actualmente, dispomos de fármacos que, em pouco tempo, diminuem de forma significativa o risco de fracturas <sup>(4)</sup>. Esses fármacos devem ser utilizados em conjunto com as medidas preventivas não farmacológicas já descritas (Quadro I).

Têm indicação para terapêutica farmacológica da osteoporose os indivíduos com história de fractura de fragilidade (mesmo com DEXA apenas compatível com osteopenia) ou a quem tenha sido detectado na DEXA um índice T inferior a  $-2,5$  <sup>(4)</sup>.

Pode ser justificada terapêutica farmacológica da osteopenia sem fractura, mas com factores de risco *major* de osteoporose, em particular nos indivíduos  $>65$  anos <sup>(4)</sup>.

Os fármacos aprovados para a terapêutica da osteoporose pós-menopáusia, por terem demonstrado eficácia na prevenção de fracturas, são os bifosfonatos (alendronato, risedronato e ibandronato), o ranelato de estrôncio, o raloxifeno, o calcitonina, os suplementos de cálcio e de vitamina D e a teriparatida <sup>(4)</sup>.

As Recomendações consideram terapêuticas de primeira linha os suplementos de cálcio e os bifosfonatos (alendronato, risedronato e ibandronato) <sup>(4)</sup>.

Sobretudo em indivíduos idosos e/ou com baixa exposição solar, os suplementos de vitamina D também devem ser considerados na terapêutica da osteoporose.

## ■ ALENDRONATO: EVIDÊNCIA CLÍNICA DE EFICÁCIA NO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

O FIT (*Fracture Intervention Trial*) <sup>(5,6)</sup> incluiu 6.459 mulheres pós-menopáusias, que foram randomizadas para tratamento em dupla ocultação *versus* placebo com alendronato (5 mg/1xdia durante os primeiros dois anos e 10 mg/1xdia durante os restantes anos) e foi constituído por dois braços, o FIT VFA (*Vertebral Fracture Arm*) e o FIT CFA (*Clinical Fracture Arm*) <sup>(5,6)</sup>. O FIT VFA teve uma duração total de 3 anos e incluiu 2.027 mulheres (65 a 81 anos; média de idades

**Quadro I** - Prevenção da OP: intervenções não farmacológicas.

### a) Toda a população

- **Alimentação**
  - Assegurar aporte alimentar adequado de cálcio e vitamina D
  - Manter consumo proteico adequado às necessidades
  - Evitar consumo excessivo de:
    - Cafeína, álcool e tabaco
    - Sódio
- **Actividade física**
  - Fomentar a prática:
    - Exercício/desportos com impacto em crianças e adolescentes
    - Exercício com carga/impacto em adultos ao longo da vida

### b) Mulheres pós-menopáusias e idosos

- **Assegurar aporte alimentar adequado de cálcio e vitamina D**
- **Exercícios com carga/impacto**

### c) Idosos com risco de queda – Prevenção de fractura

- **Programas de exercício adaptados individualmente**
  - Marcha, fortalecimento muscular, treino postura e equilíbrio
- **Utilização de protectores das ancas**

**Quadro II** - Aporte alimentar adequado (*European Union Scientific Committee on Food*).

### Cálcio

- **Ingestão diária  $\geq 900$ mg (limite superior adequado 2.500mg)**

### Vitamina D

- **Valores mínimos adequados**
  - < 60 anos: 5 g/dia
  - $\geq 60$  anos: 10 g/dia
  - Valor limite superior 50 mcg/dia

= 71 anos) pós-menopáusias com fracturas vertebrais pré-existentes e um score T de densidade

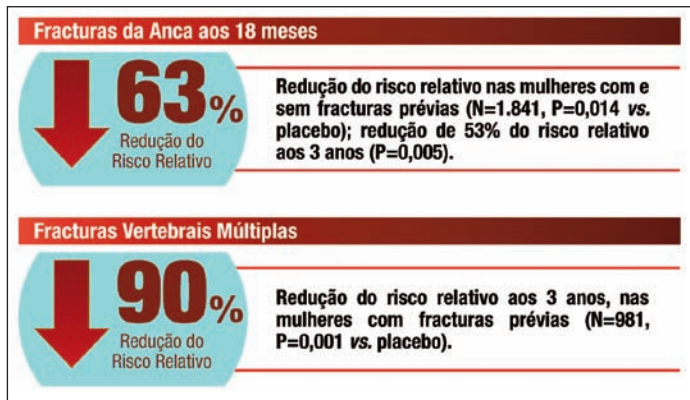


Figura 1 - Prevenção de fracturas osteopóricas pós-menopáusicas com o alendronato: resultados do estudo FIT.

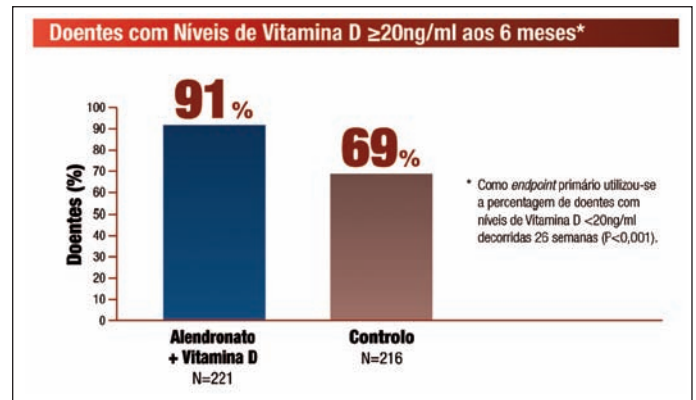


Figura 2 - Estudo FOCUS D: "Endpoint" Primário.

### Quadro III - Causas de Défice de Vitamina D.

#### Diminuição da fotoisomeração cutânea

- Défice de exposição solar (vestuário, creme solar, latitude >37°N e <37°S, Outono-Inverno)
- Maior pigmentação cutânea
- Idosos

#### Diminuição da hidroxilação hepática/renal

- Doença hepática severa
- Insuficiência renal crónica (cl cr <30mL/min)

#### Diminuição da absorção

- Baixa ingestão de ergocalciferol (ovos, peixes gordos)
- Síndromes de mal-absorção (Doença Celiaca, Doença de Crohn, Fibrose Cística, Insuficiência pancreática, Doença hepática colestática)

#### Alteração do metabolismo ou diminuição da biodisponibilidade

- Obesidade
- Fármacos (fenitoína, carbamazepina, heparina, rifampicina, isoniazida, colestiramina, corticosteróides, teofilina)

do colo do fémur  $\leq -1,6$ ; o *endpoint* primário utilizado foi a incidência de fracturas vertebrais. O FIT CFA teve uma duração total de 4,25 anos e incluiu 4.432 mulheres pós-menopáusicas (média de idades = 68 anos) sem fracturas vertebrais pré-existentes e um *score T* de densidade do colo do fémur  $\leq -1,6$ ; o *endpoint* primário uti-

lizado foi a ocorrência de qualquer fractura clinicamente sintomática.

Os resultados do FIT VFA e do FIT CFA<sup>(5,6)</sup> evidenciaram a significativa eficácia do alendronato, *versus* placebo: redução em 47% do risco relativo de fracturas vertebrais (*endpoint* primário), redução em 90% do risco de fracturas vertebrais múltiplas e redução em 63% de fracturas da anca (Figura 1)<sup>(5,6)</sup>.

Os resultados aos 10 anos dos estudos clínicos de fase III realizados<sup>(7)</sup> – que incluíram 994 mulheres pós-menopáusicas, com uma média de idades de 64 anos e um *score T* de densidade vertebral  $\leq -2,5$ , 21% das quais tinham história de fractura vertebral na linha de base – demonstraram que, a longo prazo, e *versus* placebo, o alendronato aumenta significativamente a DMO (o aumento da DMO inicia-se logo aos 3 meses de tratamento) quer a nível da coluna vertebral, quer a nível da anca e reduz o *turnover* ósseo (avaliado pelo marcador N-telopéptido urinário do colagénio humano de tipo 1) em cerca de 70%, ou seja para níveis semelhantes aos das mulheres pré-menopáusicas.

### ■ ALENDRONATO + VITAMINA D: EVIDÊNCIA CLÍNICA DE EFICÁCIA NO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

Pela sua acção privilegiada na mineralização óssea, e na manutenção funcional neuromuscular, a vitamina D desempenha "um papel fulcral na prevenção da osteoporose e também de fracturas"<sup>(8)</sup>. No Quadro III resumem-se as causas de défice de vitamina D<sup>(8)</sup>. Um estudo publicado em

2010<sup>(8)</sup>, que avaliou os níveis séricos de vitamina D numa população portuguesa, de risco, seleccionada com base na história de fractura de fragilidade prévia, constatou níveis globalmente insuficientes desta vitamina.

Em função dos seus achados, os autores concluíram que "a insuficiência generalizada de vitamina D, descrita noutras populações, maioritariamente de países nórdicos, foi também aqui constatada, suportando a suspeita de que também em Portugal pode haver défice, apesar da suposta exposição solar regular".

### Estudo Focus D

O estudo Focus D<sup>(9)</sup>, foi um estudo aberto, multicêntrico, internacional, aleatorizado, com uma duração total de um ano, que incluiu mulheres pós-menopáusicas com idade  $\geq 65$  anos, e insuficiência de vitamina D, que foram tratadas com alendronato (70 mg) + vitamina D (5.600 UI), 1x/semana, ou terapêutica padrão, na sua maioria bifosfonatos (grupo de controlo). Um estudo clínico efectuado previamente já tinha demonstrado a equivalência entre o alendronato, administrado na dose de 10 mg/1xdia ou administrado na dose de 70 mg/semana<sup>(10)</sup>.

O Focus D evidenciou uma melhoria dos níveis de vitamina D aos 6 meses, no grupo tratado com a combinação alendronato + vitamina D (Figura 2)<sup>(9)</sup>. Aos 12 meses, 89% dos doentes tratados com a combinação atingiram os níveis-alvo de vitamina D, *versus* 63% (P<0.001) dos doentes tratados com a terapêutica padrão<sup>(9)</sup>. Também aos 12 meses, os doentes tratados com a associação mos-

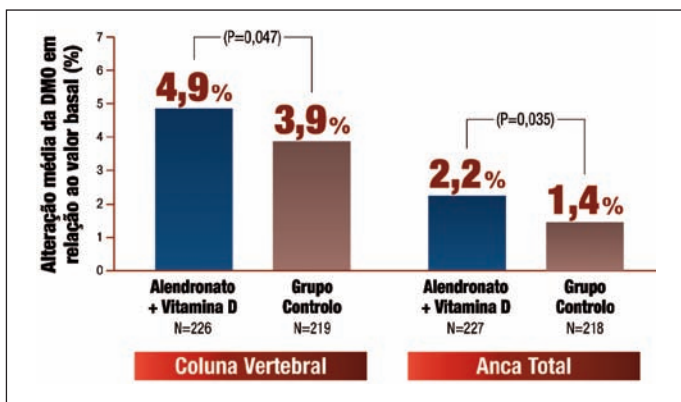


Figura 3 - Estudo FOCUS D: aumento superior da DMO vs. grupo controlo aos 12 meses.

traram um aumento significativo da DMO média na coluna vertebral e anca, versus os doentes tratados com a terapêutica padrão (Figura 3) <sup>(9)</sup>. ■

Carlos Pina e Brito

**BIBLIOGRAFIA**

- Viana Queiroz M. "Lição IX – Osteoporose". In Doenças Reumáticas em 12 Lições. Lidel, Lisboa, Janeiro de 2006.
- Tavares, V. Síndromes Ósseas. In Branco, J. C. (cordenador). Grandes Síndromes em Reumatologia. Lidel, Lisboa, Maio de 2006.
- Jacobs-Kosmin D, Shanmugam S. Osteoporosis. <http://emedicine.medscape.com/article/330598-overview#showall>. (Acedido em 5 de Julho de 2012).
- Tavares V, Canhão H, Melo Gomes JA, et al. Recomendações para o Diagnóstico e Terapêutica da Osteoporose. Acta Reum Port. 2007; 32: 49-59.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. The Fracture Intervention Trial Research Group. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet. 1996; 348: 1535-41.
- Black DM, Thompson DE, et al. The Fracture Intervention Trial Research Group. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 35: 4118-4124.
- Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P, et al. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years's experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med. 2004; 350: 1189-99.
- Silva L, Freitas JM, Sampaio L, Terroso G, et al. Níveis séricos de vitamina D em portugueses com fracturas de fragilidade. Acta Reum Port. 2010; 35: 352-357.
- Ralston SH, Binkley N, Boonen S, et al. Randomized Trial of Alendronate Plus Vitamin D3 Versus Standard Care in Osteoporotic Postmenopausal Women with Vitamin D Insufficiency. Calcif Tissue Int DOI 10.1007/s00223-011-9482-4.
- Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Alendronate Once-Weekly Study Group. Therapeutic equivalence of alendronate 70mg once-weekly and alendronate 10mg daily in the treatment of osteoporosis. Aging Clin Exp Res. 2000; 12: 1-12.