



<http://dx.doi.org/10.15448/1980-6108.2022.1.42267>

REVISÃO SISTEMÁTICA

Alendronato de sódio e vitamina D na osteoporose pós-menopausa: revisão sistemática

Alendronate sodium and vitamin D in postmenopausal osteoporosis: a systematic review

José Reginaldo Alves
de Queiroz Júnior¹

orcid.org/0000-0002-3122-4192
reginaldoqueirozjr3@gmail.com

Jarson Pedro da Costa
Pereira²

orcid.org/0000-0001-5412-6467
jarsoncostap@gmail.com

Leonardo Lucas Pires³

orcid.org/0000-0002-6791-5729
leonardo_pires6@hotmail.com

Carina Scanoni Maia⁴

orcid.org/0000-0002-8192-5018
carina.scanoni@gmail.com

Recebido em: 21 nov. 2021.

Aprovado em: 11 mar 2022.

Publicado em: 25 ago. 2022.

Resumo

Objetivo: avaliar a eficácia da utilização da terapia combinada de alendronato de sódio e vitamina D no metabolismo ósseo de mulheres em tratamento de osteoporose pós-menopausa.

Métodos: trata-se de uma revisão sistemática, a qual foram pesquisados ensaios clínicos randomizados (ECR) indexados nas bases de dados BVS, ISI Web of Science, PubMed, SciELO, ScienceDirect e Scopus que comparavam a associação de alendronato sódico e vitamina D com a monoterapia de alendronato de sódio.

Resultados: um total de seis ECR contemplou os critérios para serem incluídos nesse estudo, compreendendo um total de 4164 participantes e seus respectivos dados. Os estudos avaliaram diferentes domínios do metabolismo ósseo, como níveis séricos de vitamina D, paratormônio, densidade mineral óssea e marcadores de turnover ósseo. A terapia combinada produziu melhora significativa nos marcadores metabólicos ósseos.

Conclusão: a terapia combinada de alendronato de sódio com vitamina D promove melhora no metabolismo ósseo de mulheres com osteoporose pós-menopausa.

Palavras-chave: osteoporose, pós-menopausa, alendronato, vitamina D, recuperação óssea.

Abstract

Aim: to evaluate the effectiveness of using the combined therapy of sodium alendronate and vitamin D on bone metabolism in women undergoing postmenopausal osteoporosis.

Methods: this is a systematic review. The studies included were Randomized Controlled Trials (RCT) indexed in the BVS, ISI Web of Science, PubMed, SciELO, ScienceDirect and Scopus Databases which compared the association of sodium alendronate and vitamin D to monotherapy of sodium alendronate.

Results: a total of six RCT met the criteria to be included in this study, comprising a total of 4164 participants and their respective data. The studies evaluated different domains of bone metabolism, such as serum levels of vitamin D, parathyroid hormone, bone mineral density and bone turnover markers. Combination therapy produced significant improvement in bone metabolic markers.

Conclusion: combined therapy of sodium alendronate with vitamin D promotes improved bone metabolism in women with postmenopausal osteoporosis.

Keywords: osteoporosis, postmenopause, alendronate, vitamin D, bone recovery.



Artigo está licenciado sob forma de uma licença
[Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

¹ Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Centro de Ciências Médicas, Recife, PE, Brasil.

² Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Hospital das Clínicas, Recife, PE, Brasil.

³ Universidade Potiguar (UnP), Departamento de Ciências Médicas, Natal, RN, Brasil.

⁴ Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Departamento de Histologia e Embriologia, Recife, PE, Brasil.

Introdução

A osteoporose é uma doença caracterizada pela redução da massa de osso mineralizado a um nível suficiente para tornar o osso frágil e vulnerável a fraturas, sendo essas o desfecho clínico mais importante. Anatomicamente, há diminuição da espessura e da porosidade da cortical, redução do número e do tamanho das trabéculas do osso esponjoso e alargamento dos espaços medulares (1, 2).

Trata-se de uma enfermidade que afeta mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo. Pode afetar ambos os sexos, no entanto, mulheres que se encontram na pós-menopausa constituem o principal grupo de risco, com uma prevalência de aproximadamente 30% nos países ocidentais (3). Estimativas para o ano de 2050 apontam a possibilidade de 70% das fraturas de quadril que ocorrerão na África, na Ásia e na América Latina serem relacionadas à osteoporose, colocando essa doença crônica em grande importância clínica, no contexto mundial (4).

A vitamina D (VitD) é um hormônio esteroide que tem diversas ações biológicas em vários tecidos-alvo (5). Apesar das recomendações para tomar suplementos de vitamina D1, uma alta prevalência de deficiência de VitD tem sido relatada em pacientes com osteoporose em vários países (6-8). Já existem evidências significativas que indicam que os baixos níveis séricos de cálcio e VitD levam à perda óssea acelerada (9).

Vários tratamentos eficazes são capazes de produzir um aumento na massa óssea, modificando o equilíbrio da remodelação óssea, sobretudo em mulheres na pós-menopausa. Uns dos regimes terapêuticos são agentes antirreabsortivos que são efetivos na manutenção da densidade mineral óssea (DMO) através da inibição da reabsorção óssea e diminuição da renovação óssea (10). Os bisfosfonatos (BF), com destaque para o alendronato de sódio (ALN), são a classe de fármacos anti-catabólicos mais prescrita em todo o mundo para o tratamento da osteoporose pós-menopausa (1, 11).

Para mulheres na pós-menopausa com osteoporose, um curso de terapia antirreabsortiva de

três a cinco anos é comum, podendo prorrogar o tratamento por 10 anos para pacientes com fratura osteoporótica de alto risco. Entretanto, existem preocupações em relação aos efeitos adversos relacionados ao uso crônico dos BF, como dor musculoesquelética, fratura atípica do fêmur, osteonecrose da mandíbula e supressão severa da remodelação óssea (12, 13). Dessa forma, torna-se fundamental buscar uma estratégia de suplemento que possa aperfeiçoar o regime dos BF no tratamento de mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. Nessa perspectiva, a suplementação com VitD pode, então, acelerar a reabsorção óssea, quando administrada em conjunto com os BF.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi investigar, por meio de uma revisão sistemática, a eficiência da terapia combinada (ALN + VitD) em comparação com o tratamento isolado de ALN no metabolismo ósseo em mulheres na pós-menopausa com osteoporose primária ou osteopenia.

Materiais e métodos

Foram selecionados e avaliados artigos publicados nos últimos 20 anos, nos idiomas português, inglês e espanhol indexados nas bases de dados BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), ISI Web of Science, PubMed (*National Library of Medicine e National Institutes of Health*), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), ScienceDirect e Scopus. A busca foi realizada usando os descritores "Osteoporosis OR Osteopenia OR low bone mass" AND "Postmenopause" AND "Bone regeneration" AND "Alendronate" AND "Vitamin D". A fim de aumentar a sensibilidade da busca, incluíram-se sinônimos, indexações e termos prévios ou derivações do assunto. A busca dos estudos nas bases de dados ocorreu entre os meses de outubro a dezembro de 2020.

Foram incluídos artigos preenchendo os seguintes critérios: (i) ensaios clínicos randomizados (ECR); (ii) população de mulheres na pós-menopausa com osteoporose tipo I, alto turnover ou ativa ou osteopenia em risco de desenvolver fraturas por fragilidade e sem outras comorbidades que

possam estar relacionadas com o metabolismo ósseo ou mineral, como câncer, HIV, transplante hepático, transplante renal, hipo ou hiperparatireoidismo e ausência de tratamentos recentes com agentes que afetam o metabolismo ósseo ou do cálcio; (iii) intervenções terapêuticas com o uso combinado de ALN e VitD; (iv) comparação da intervenção terapêutica combinada com a terapia isolada de ALN; e (v) relatou os resultados de interesse (mudanças na DMO lombar, femoral ou do quadril e alterações em parâmetros de remodelação óssea) como resultado primário ou secundário ou como evento adverso. Dois revisores avaliaram independentemente a elegibilidade com base nos títulos e resumos dos estudos. A versão completa do texto era lida se pelo menos um dos revisores considerasse o estudo elegível. Qualquer discordância foi resolvida com a consulta de um terceiro revisor, que não compareceu ao trabalho de busca inicial. Os dados foram extraídos de cada estudo de forma independente pelos autores.

Durante a busca de informações, foram lidos dos artigos: título e resumo. Para os fins deste estudo, foram eliminadas as duplicidades e os artigos que não se adequaram ao objetivo proposto. Além disso, foram excluídos os relatos de casos, revisões literárias, livros, *conference abstracts* e editoriais bem como publicações anteriores ao ano 2000. Estudos sem texto completo também foram excluídos por falta de dados suficientes. Artigos que exploraram os efeitos da combinação de ALN com estrogênio ou calcitonina ou outras terapias também foram excluídos.

Os dados dos estudos incluídos foram extraídos em uma tabela estruturada para coleta de dados. Os elementos considerados foram: periódico, primeiro autor, ano de publicação, país, tamanho da amostra, desenho do estudo, critérios de seleção, dados demográficos da população, tipo de intervenção, duração do acompanhamento, DMO inicial e final, marcadores de remodelação óssea (MRO) inicial e final, bem como níveis séricos de VitD inicial e final. Além da coleta de dados, dois autores realizaram uma avaliação independentemente do risco de viés

nos estudos incluídos usando a ferramenta da *Cochrane Collaboration* para risco de viés (14). O conteúdo da avaliação incluiu os seguintes elementos: randomização, ocultação de alocação, mascaramento, dados de resultados incompletos e relatórios de resultados seletivos. Com base nas informações disponíveis para os estudos incluídos, cada item foi registrado como "Sim (baixo risco de viés)", "Não (alto risco de viés)" ou "Pouco claro (falta de informação ou risco desconhecido de viés)". Os resultados da pesquisa, incluindo DMO na linha de base, variação percentual da linha de base na DMO, alteração absoluta na DMO e MRO foram registrados.

Resultados

Estudos incluídos

Um total de 632 artigos científicos foram identificados. Desta seleção, 320 ensaios clínicos randomizados de ALN com VitD para o tratamento da osteoporose foram detectados, sendo que 274 artigos foram eliminados após revisão de títulos e resumos. Dos 46 estudos restantes, 25 foram excluídos devido a publicações duplicadas, 14 artigos foram eliminados por não utilizarem exclusivamente a monoterapia de ALN como droga controle e 1 estudo foi excluído por não ter grupo controle. O texto completo dos seis artigos restantes foi revisado (15-20). Uma ilustração esquemática da pesquisa bibliográfica é apresentada na **Figura 1**. Os resultados de todos os estudos incluídos foram descritos em formato de tabela. As características dos ensaios incluídos são mostradas na **Tabela 1**. Foram identificados um total de 4164 participantes randomizados que concluíram os estudos selecionados para compor a presente revisão. Quatro estudos utilizaram como terapia combinada a associação do ALN com a VitD/colecalciferol (15, 16, 19, 20), outro trabalho usou a associação ALN + Calcifediol (17) e um outro estudo teve a associação de ALN + Alfacalcidol como a terapia combinada testada (18).

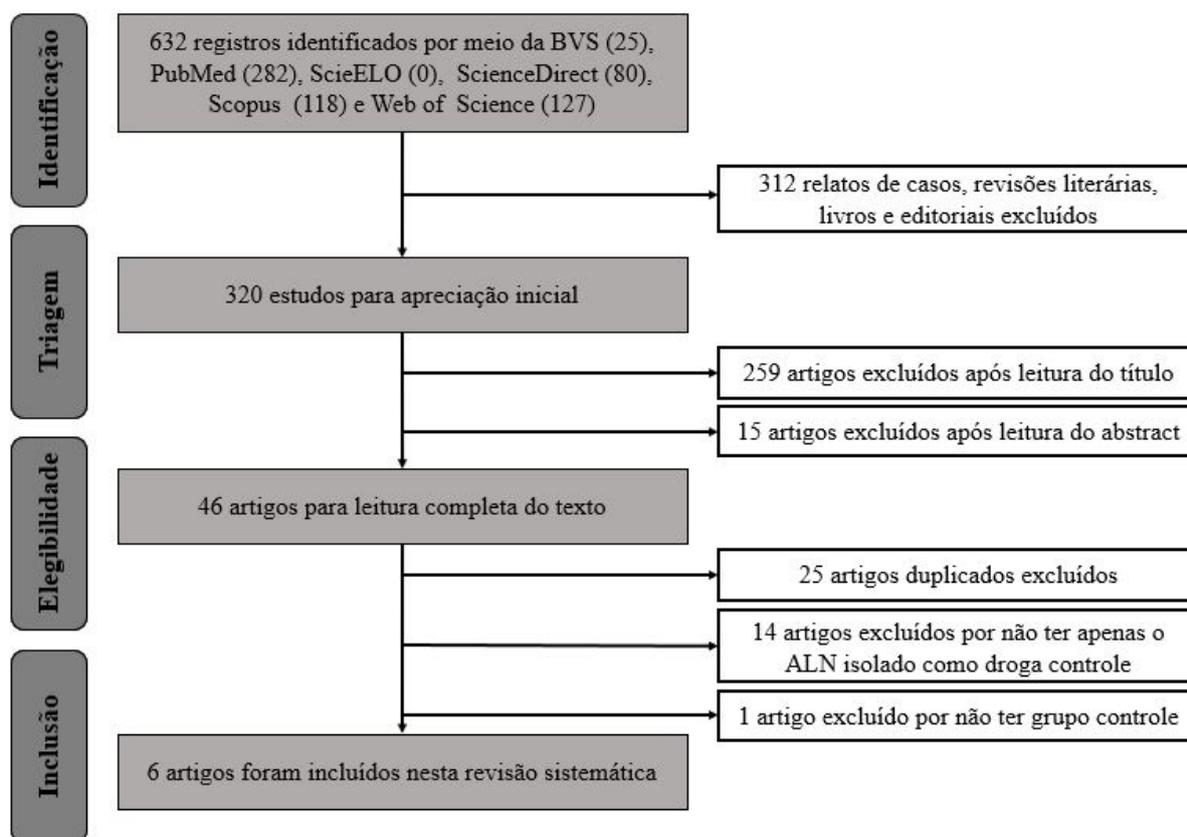


Figura 1. Ilustração esquemática da pesquisa bibliográfica e dos critérios de seleção do estudo.

TABELA 1 – Descrição de características metodológicas dos estudos que investigaram a eficiência da terapia combinada (ALN + VitD) na formação óssea em mulheres na pós-menopausa.

Autor	País	N	Idade (Teste vs. Controle)	Etnia (Teste vs. Controle)	Fármacos - grupo teste (ALN+VitD/ Semana)	Fármaco - grupo controle (ALN/ Semana)	Tempo (semanas)	Desfecho primário
Roux et al., 2014 (15)	França	391	72,9±5,3 vs. 73,5±5,9	Caucasiana 104 (77,6%) vs. Caucasiana 181 (70,4%)	70mg + 600UI	70 mg	52	Avaliar, entre as mulheres que receberam ALN, se o alcance de níveis mais elevados de VitD após o tratamento estaria significativamente associado a maiores respostas ao tratamento
Kim et al., 2014 (16)	Coreia	268	64,9±6,9 vs. 65,6±7,8	-	70mg + 5600UI	70 mg	16	Analisar os efeitos do tratamento sobre o estado de VitD, com o objetivo de reduzir o risco de insuficiência
Olmos et al., 2012 (17)	Espanha	140	69,0± 8,0 vs. 67,0±8,0	-	70mg + Calcifediol 0,266mg	70 mg	13	Verificar a alteração percentual nos marcadores ósseos da linha de base no mês 3
Orimo et al., 2011 (18)	Japão	2022	76,6±4,9 vs. 76,6±4,9	-	35mg + Alfacalcidol 0,7µg	35 mg	104	Verificar a prevenção de fraturas incidentes e a eficácia anti-fratura, avaliada em relação ao nível sérico de VitD basal
Recker et al. 2006 (19)	EUA	682	66,6±8,7 vs. 67,0±8,7	Caucasiana 344 (95,5%) vs. Caucasiana 328 (91,9%)	70mg + 2800UI	70 mg	15	Aferir a proporção de pacientes com VitD sérica abaixo do ponto de corte de insuficiência.
Binkley et al., 2009 (20)	América do Norte e Europa	661	66,4±8,5 vs. 67,0±8,8	Caucasiana 322 (98,8%) vs. Caucasiana 328 (91,9%)	70mg + 5600UI	70mg	39	Avaliar a segurança e tolerabilidade de ALN + D2800 vs. ALN + D5600

ALN: Alendronato de sódio; VitD: Vitamina D; UI: Unidades Internacionais.

A definição de osteoporose adotada pelos 6 ECR foi, pelo menos, um dos seguintes: T-score de coluna lombar ou colo do fêmur $\leq -2,5$, T-score $\leq -2,0$ associado com qualquer fratura da coluna lombar, ou duas ou mais fraturas na coluna lombar, independentemente da DMO. As mulheres incluídas nos estudos estavam em menopausa por, no mínimo, 6 meses.

Qualidade dos estudos

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada de forma independente por dois revisores usando a ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliar o risco de viés (14). Os resultados da avaliação de qualidade são mostrados na **Tabela 2**.

TABELA 2 – Avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática.

		Roux et al. (15)	Higgins et al. (16)	Olmos et al. (17)	Orimo et al. (18)	Binkley et al. (19)	Recker et al. (20)
Viés de Seleção	Geração de sequência aleatória	+	+	+	-	+	+
	Ocultação de alocação	-	+	?	-	+	+
Viés de Performance	Cegamento de participantes e profissionais	+	?	?	+	+	+
Viés de Detecção	Cegamento de avaliadores de desfecho	+	?	?	+	+	+
Viés de Atrito	Desfechos incompletos	?	+	+	+	+	+
Viés de Relato	Relato de desfecho seletivo	+	+	+	+	+	+
Outros vieses	Outras fontes de viés	?	+	?	+	+	?

+, baixos riscos de viés; ?, riscos de viés desconhecidos; -: altos riscos de viés.

Dos seis estudos analisados, apenas um não utilizou método de geração de sequência aleatória adequado (18). Dentre os trabalhos incluídos nesta revisão, quatro estudos eram ensaios duplo-cegos, em que os prestadores de cuidados e os avaliadores não tinham conhecimento da identidade do grupo (15, 18-20). A alocação da ocultação não foi clara em um estudo (17) e dois tiveram método inadequado (15,18). Apenas um artigo (15) teve risco incerto de viés quanto aos desfechos incompletos, uma vez que as razões de perdas e de exclusões não foram claras. Todos esses estudos tinham dados de relatórios seletivos. A análise da intenção de tratar de três

estudos não era clara (15, 17, 20). De modo geral, os resultados indicam que os estudos incluídos têm baixo risco de viés e são de boa qualidade.

Densidade mineral óssea

Os valores de linha de base das DMO de três dos trabalhos incluídos foram relatados, mas apenas um desses artigos informou a porcentagem de alteração ao fim do estudo para ambos os grupos de indivíduos. Assim, o estudo de Roux et al. (14) relatou melhora na DMO na coluna lombar e no quadril após o tratamento em ambos os grupos, mas a melhora se apresentou mais expressiva em favor da terapia combinada. Os resultados são mostrados na **Tabela 3**.

TABELA 3 – Valores basais da densidade mineral óssea e alterações após o tratamento.

Estudo	Fármacos Teste vs. Controle	DMO basal da coluna lombar (T-score)	Mudança na DMO da coluna lombar (%)	DMO basal de quadril (T-score)	Mudança na DMO do quadril (%)	DMO basal do colo femoral (T-score)	Mudança na DMO do colo femoral
Roux et al. (15)	ALN+VitD vs	-2,60±1,2	4,8 - 5,3	-1,90±0,8	1,5 - 1,6	-	-
	ALN	-2,50 ±1,5	3,9 - 5,9	-1,80±0,6	1,3 - 2,9	-	-
Olmos et al. (17)	ALN+Calcifediol vs	-2,69±1,2	NI	-1,70±0,8	NI	-2,34±0,7	NI
	ALN	-2,45±1,0		-1,61±0,7		-2,17±0,6	
Orimo et al. (18)	ALN+Alfacalcidol	-1,78±0,6	NI	-	-	-1,93±0,6	NI
	vs ALN	-1,77±0,6		-	-	-1,98±0,6	

ALN, alendronato de sódio; DMO: densidade mineral óssea, NI, não informado; VitD: Vitamina D. Os estudos de Kim et al (16), Recker et al (19) e Binkley et al. (20) não dispuseram os valores basais da DMO, portanto não compuseram a Tabela 3.

Marcadores de remodelação óssea

Quatro dos estudos incluídos (17-20) relataram valores basais dos MRO (C-Telopeptídeo do colágeno tipo 1: s-CTx; Propeptídeo amino terminal do procolágeno tipo 1: P1NP; N-Telopeptídeo do colágeno tipo 1 urinário: U-NTx; Fosfatase alcalina específica óssea: FAEO). Um estudo não informou o percentual de redução ao fim do estudo (18). Nos demais trabalhos incluídos neste subgrupo

de resultados, nenhum estudo mostrou diferença significativa entre o grupo controle com ALN e o grupo quatro desses estudos. No entanto, o estudo de Olmos et al. (17) demonstrou tendência estatística ($p=0,06$) na comparação entre a monoterapia com ALN e a terapia combinada, quanto à redução do MRO CTx. Os resultados são mostrados na **Tabela 4**.

TABELA 4 – Valores de referência dos marcadores de remodelação óssea e alterações após o tratamento.

Estudo	Fármacos Teste vs. Controle	Valor basal s-CTx (ng/L)	Redução (%)	Valor basal P1NP (µg/L)	Redução (%)	Valor basal U-NTx*	Redução (%)	Valor basal FAEO (ng/mL)	Redução (%)
Olmos et al. (17)	ALN+Calcifediol vs ALN	671±310 644±300	61±20 46±19 (p=0,06)	50,0±26,0 49,0±28,0	50±23 53±24 (p=0,35)	-	-	-	-
Orimo et al. (18)	ALN+Alfacalcidol vs ALN	-	-	-	-	54,6 [40,8, 77,9] 52,3 [38,0, 77,0]	NI	-	-
Recker et al. (19)	ALN+VitD vs ALN	-	-	-	-	71,6±38,4 70,1±32,1	54,3 52,3 (p>0,05)	-	-
Binkley et al. (20)	ALN+VitD vs ALN	-	-	-	-	70,6±38,0 70,1±32,1	53 52,3 (p>0,05)	29,7±9,3 30,2±10,3	25 23 (p>0,05)

ALN: Alendronato de sódio; s-CTx, C-telopeptídeo do colágeno tipo 1; NI, não informado; P1NP, propeptídeo amino terminal do procolágeno tipo 1; U-NTx, N-telopeptídeo do colágeno tipo 1 urinário; VitD: Vitamina D.

*valor em: nmol(BCE)/mmol(creatinina).

Os estudos de Roux et al. (15) e Kim et al. (16) não dispuseram nenhum valor de referência de marcadores de remodelação óssea, portanto não compuseram esta tabela.

Nível sérico de Paratormônio (PTH)

Os níveis séricos de PTH basais e ao fim do estudo foram descritos em quatro dos estudos incluídos. A **Tabela 5** apresenta esses valores basais e a porcentagem de aumento no final do

seguimento dos estudos. Todos os trabalhos incluídos neste tópico mostraram que a terapia combinada de ALN + VitD promoveu variações estatisticamente menores do que as mudanças relacionadas à monoterapia com ALN.

TABELA 5 – Valores de referência dos níveis séricos de marcadores bioquímicos de saúde óssea (PTH e VitD) e alterações após o tratamento.

Estudo	Fármacos Teste vs. Controle	PTH		Vitamina D	
		Valor basal (pg/ml)	Variação %	Valor basal (ng/ ml)	Variação %
Roux et al. (15)	ALN+VitD vs ALN	-	-	14,9±5,8 14,2±4,9	36,9 11,3 (p<0,001)
Kim et al. (16)	ALN+VitD vs ALN	25,3±10,7 23,4±11,2	-3,8% - 17,3 (p<0,05)	18,6±6,5 18,8±6,5	11,4 -1,6 (p<0,05)
Olmos et al. (17)	ALN+Calcifediol vs ALN	60±22 70±34	-5,0% - 20,0 (p<0,0001)	21,0±12,0 21,0±9,0	290,5 -4,8 (p<0,0001)
Orimo et al. (18)	ALN+Alfacalcidol vs ALN	-	-	23,7±5,6 23,6±5,6	Não informado
Recker et al. (19)	ALN+VitD vs ALN	51,2±20,1 49,2±18,7	5,6 - 21,0 (p<0,0001)	22,8±9,3 22,3±9,4	23,2 -16,6 (p<0,001)
Binkley et al. (20)	ALN+VitD vs ALN	51,6±20,3 49,2±18,7	11,0 - 21 (p<0,001)	22,4±9,0 22,3±9,4	3,1 -16,6 (p<0,001)

AL; Alendronato de sódio.

Nível sérico de vitamina D

Todos os seis estudos relataram valores basais dos níveis séricos de VitD dos grupos analisados. No entanto, um desses trabalhos (18) não relatou a variação final dos níveis da vitamina. Os trabalhos incluídos neste tópico mostraram (Tabela 5) que a terapia combinada em questão promoveu maior aumento dos níveis séricos de VitD (p<0,05). Além disso, percebe-se que o estudo que utilizou o calcifediol, pré-hormônio que é produzido no fígado através da hidroxilação da vitamina D₃ – apresentação utilizada pelos demais estudos que relataram a porcentagem de aumento ao fim do seguimento, obteve o maior aumento no nível sérico final de VitD.

Discussão

No espectro de tratamentos farmacológicos da osteoporose, os agentes terapêuticos podem ser divididos em duas grandes classes: os compostos antirreabsortivos e os estimulantes da formação óssea. Os primeiros reduzem a atividade osteoclastica, que forma lacunas na superfície dos ossos, permitindo um preenchimento dessas por uma nova matriz antes do reinício do ciclo de remodelação. Já os segundos compostos, também chamados de agentes anabólicos, intensificam a ação dos osteoblastos que, em cada ciclo de remodelação, aumenta a deposição de matriz osteoide (1, 21)

Dentre os fármacos com ação antirreabsortiva, pode-se citar os BF, que se ligam à hidroxiapatita de cálcio presente no osso e reduzem a reabsorção óssea por afetar a função e a sobrevivência dos osteoclastos, mas sem interferir na formação destes (22). O uso de ALN é a medida farmacológica com melhor evidência para evitar fraturas em mulheres com osteoporose. Apesar disso, cerca de metade dos pacientes descontinuam esse medicamento no primeiro ano, devido a efeitos adversos (23, 24).

Evidências científicas demonstram que pacientes com baixo nível de satisfação com relação aos medicamentos antiosteoporose orais têm probabilidade 37% maior de descontinuar ou substituir a terapia, quando comparados com pacientes com alto nível de satisfação geral com o tratamento (25). Além disso, estudos já demonstram uma associação paradoxal entre o uso prolongado de ALN e o surgimento de fraturas femorais atípicas ou de baixa energia (23).

Os seis ECR incluídos foram comparáveis com relação ao desenho do estudo e características basais dos pacientes. Deve-se notar que houve alguma heterogeneidade entre os estudos. Primeiro, os tamanhos das amostras variaram entre os estudos. Olmos et al. (17) tiveram tamanho de amostra consideravelmente pequeno (<150), enquanto Orimo e colegas de trabalho (18) randomizaram mais de 2000 pacientes. Em segundo lugar, houve variabilidade nas características dos pacientes. A população de pacientes no trabalho de Orimo et al. (18) teve T-scores médios de DMO menos graves em comparação com os outros estudos. Terceiro, houve variabilidade nas durações do estudo. O estudo de Olmos et al. (17) baseou-se em dados de 13 semanas, enquanto 104 semanas foi o maior tempo de condução dentre os estudos selecionados.

Para a determinação da osteoporose, a investigação da DMO através da absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA) é o padrão ouro. A DMO é um marcador corriqueiramente utilizado na avaliação da eficácia do tratamento da osteoporose (26). Apesar disso, a maioria dos estudos utilizados nesta revisão não adotaram a

DMO como parâmetro principal na investigação. No entanto, o único trabalho que trouxe os valores basais e o percentual de mudança ao fim do estudo (15), demonstrou haver uma correlação positiva entre a mudança final na DMO da coluna vertebral e os níveis basais e finais de VitD. Esse resultado demonstra que, além dos níveis séricos de VitD influenciarem positivamente na manutenção da massa óssea, o tratamento com ALN pode ser otimizado por meio da administração concomitante de 5600UI de VitD.

A análise bioquímica pode ser usada para monitorar o metabolismo ósseo e, assim, avaliar a eficácia do tratamento da osteoporose. Enzimas e proteínas são liberadas durante a formação óssea e a reabsorção óssea resulta na liberação de produtos de degradação. A análise desses marcadores bioquímicos pode resultar em uma avaliação específica e sensível da taxa de formação e reabsorção óssea. Estes são o s-CTX e o U-NTx comumente utilizados para dimensionar a reabsorção óssea e o P1NP e o FAEO para mensuração da formação de osso (27).

Caso os níveis de MRO não reduzam após a terapia antirreabsortiva, isso pode ser indicativo do não cumprimento da terapia pelo paciente, falha de absorção ou causa não detectada de osteoporose secundária. Neste estudo, foi demonstrado que a terapia combinada produz uma queda e a supressão mais expressiva dos marcadores de reabsorção em relação aos marcadores de formação. Olmos et al. (17), em seu trabalho, verificaram que quanto menor os níveis basais de VitD, maiores foram as reduções no MRO s-CTX, três meses após o início da terapia combinada de ALN+VitD.

Evidências científicas anteriores relataram que o tratamento com ALN aumenta o PTH sérico, reduzindo a reabsorção óssea e reduzindo ligeiramente o cálcio sérico (28). A longo prazo, a elevação contínua do PTH sérico pode se tornar prejudicial aos tecidos não ósseos e pode promover efeitos catabólicos nos ossos associando, assim, aos eventos adversos graves ligados à terapia com ALN (29). O tratamento combinado de ALN+VitD, como evidenciado nas tabelas 2 a 4,

aumentou a DMO e reduziu os MRO sem qualquer aumento significativo no PTH sérico, tendo, em alguns casos (16, 17), provocado até diminuição desse hormônio. Embora o principal efeito sobre o PTH seja a redução da perda de cálcio do esqueleto, a insuficiência de VitD também parece desempenhar um papel. Esta observação pode responder à pergunta por que o PTH aumenta quando os BF, em monoterapia, são iniciados.

A associação de ALN com VitD também promoveu maiores aumentos nos níveis séricos da vitamina, tanto de populações com insuficiência prévia quanto de grupos com valores normais. Tais aumentos se mostraram ainda mais significativos nos subgrupos que possuíam insuficiência no início do tratamento, como evidenciado em todos os trabalhos desta revisão.

No tratamento da osteoporose, a VitD é um componente essencial. O principal papel da VitD no metabolismo ósseo é aumentar os níveis plasmáticos de cálcio e fósforo, fundamentais no processo de mineralização. O aumento dos níveis circulantes de cálcio também é essencial para o correto funcionamento da transmissão nervosa, das junções neuromusculares e da secreção hormonal, em especial o PTH. Todos esses sistemas aumentam a DMO e reduzem o risco de quedas, por meio do aumento do tônus muscular, o que contribui para a redução da osteoporose e suas conseqüências (30). Portanto, distúrbios de formação e de reabsorção óssea, como a osteoporose, podem estar associados à falta de VitD (16). Em uma metanálise, foi revelado que a ingestão de VitD inferior a 700 UI/dia não era suficiente para a prevenção de fraturas (31).

É importante ressaltar que, como aponta Olmos et al. (17) em seu estudo, embora a administração de VitD não seja um requisito para que o ALN diminua a renovação óssea em pacientes com VitD suficiente, a administração conjunta dessas substâncias promove uma queda aproximadamente 25% maior na s-CTx em pacientes com insuficiência de VitD (definida como VitD sérica < 20 ng/mL).

No entanto, é preciso ter atenção à posologia administrada do ALN. Dentre os estudos incluídos

nesta revisão, apenas o trabalho de Orimo et al. (18) fez uso de uma dose de 35mg/semana (5mg diário) do BF. Esse mesmo trabalho foi o único que não informações sobre mudança de DMO ou MRO. No entanto, foi capaz de demonstrar que a associação do ALN com a VitD, quando comparada com a monoterapia de ALN, teve um risco reduzido de fraturas vertebrais após os primeiros 6 meses, embora não houvesse diferença estatística geral na incidência de fratura vertebral entre os dois grupos avaliados. Além disso, esse mesmo trabalho demonstrou ainda que a terapia combinada era mais eficaz para a prevenção de fraturas em pacientes com deformidade vertebral grave, múltiplas fraturas vertebrais prevalentes e para prevenção de fraturas ósseas sem sustentação de peso vertebral.

O presente trabalho possui algumas limitações. Apenas um dos estudos incluídos comparou as taxas de fratura entre os grupos, sendo essa um dos importantes desfechos clínicos em pesquisas que buscam novas terapêuticas para a osteoporose. Uma outra limitação diz respeito à variabilidade das formulações de VitD e das dosagens entre os estudos, limitando a capacidade de analisar os dados em conjunto.

Conclusões

Os resultados encontrados nos estudos mencionados nessa revisão mostram que a terapia combinada de ALN com VitD promove melhora no metabolismo ósseo de mulheres com osteoporose pós-menopausa, por meio de dois mecanismos em especial: a diminuição de marcadores de *turnover* ósseo e PTH, e aumento dos níveis séricos de VitD, com melhora da DMO. Desse modo, sugere-se a utilização desta terapia combinada, vide seus benefícios, em detrimento da terapia convencional com ALN isolado, que possui maior risco para fraturas ósseas.

Notas

Apoio financeiro

Este estudo não recebeu apoio financeiro de

fontes externas.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses relevantes ao conteúdo deste estudo.

Contribuições dos autores

Todos os autores fizeram contribuições substanciais para concepção, ou delineamento, ou aquisição, ou análise ou interpretação de dados; e redação do trabalho ou revisão crítica; e aprovação final da versão para publicação.

Disponibilidade dos dados e responsabilidade pelos resultados

Todos os autores declaram ter tido total acesso aos dados obtidos e assumem completa responsabilidade pela integridade destes resultados.

Referências

1. Radominski SC, Bernardo W, Paula AP, Albergaria B, Moreira C, Fernandes CE, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57:452-66. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.07.001>
2. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25:2359. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>
3. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001; 285:785-95. <https://doi.org/10.1001/jama.285.6.785>
4. Lazaretti-Castro M, Eis SR, Marques Neto JF. A prevenção da osteoporose levada a sério: uma necessidade nacional. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(4):712-3. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000400020>
5. Mabey T, Honsawek S. Role of Vitamin D in osteoarthritis: molecular, cellular, and clinical perspectives. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:1-14. <https://doi.org/10.1155/2015/383918>
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81. <https://doi.org/10.1056/NEJMr070553>
7. Narula K, Tauseef M, Ahmad I, Agarwal K, Ashok A, Anjana A. Vitamin D deficiency among postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Diagn Res.* 2013;7:336-8. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/5022.2761>
8. Sahota O. Osteoporosis and the role of vitamin D and calcium-vitamin D deficiency, vitamin D insufficiency and vitamin D sufficiency. *Age Ageing.* 2000;29:301-4. <https://doi.org/10.1093/ageing/29.4.301>
9. Rosen CJ. The Epidemiology and pathogenesis of osteoporosis [Updated 2014 Jan 10]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext* South Dartmouth (MA): MDText com, Inc. 2014; 2000: Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279134>.
10. Agnusdei D, Crepaldi G, Isaia G, et al. A double blind, placebo-controlled trial of ipriflavone for prevention of postmenopausal spinal bone loss. *Calcif Tissue Int.* 1997;61(2):142-147. <https://doi.org/10.1007/s002239900312>
11. Kocijan R, Klaushofer K, Misof BM. *Osteoporosis therapeutics 2020*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020.
12. Shane E. Evolving data about subtrochanteric fractures and bisphosphonates. *N Engl J Med.* 2010;362(19):1761-71. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1003064>
13. Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone.* 2007;40(5): 1238-43. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.01.016>
14. Higgins JP, Thomas J, Chandler J et al., editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2019.
15. Roux C, Binkley N, Boonen S, et al. Vitamin D status and bone mineral density changes during alendronate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2014;94(2):153-7. <https://doi.org/10.1007/s00223-013-9763-1>
16. Kim KJ, Min YK, Koh JM, et al. Efficacy and safety of weekly alendronate plus vitamin D₃ 5600 IU versus weekly alendronate alone in korean osteoporotic women: 16-week randomized trial. *Yonsei Med J.* 2014;55(3):715-24. <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.3.715>
17. Olmos JM, Hernández JL, Llorca J, et al. 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(12):4491-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2999>
18. Orimo H, Nakamura T, Fukunaga M, et al. Effects of alendronate plus alfacalcidol in osteoporosis patients with a high risk of fracture: the japanese osteoporosis intervention trial (JOINT) - 02. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(6):1273-84. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.580341>

19. Binkley N, Ringe JD, Reed JI, Ljunggren O, Holick MF, Minne HW, Liu M, Lamotta A, West JA, Santora AC. Alendronate/vitamin D3 70 mg/2800 IU with and without additional 2800 IU vitamin D3 for osteoporosis: results from the 24-week extension of a 15-week randomized, controlled trial. *Bone*. 2009;44(4):639-47. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.05.002>

20. Recker R, Lips P, Felsenberg D, et al. Alendronate with and without cholecalciferol for osteoporosis: results of a 15-week randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(9):1745-55. <https://doi.org/10.1185/030079906x120913>

21. Mata PR, Martins PA, Brito LG, Ramos MMP, Santos Junior, MC. Tratamento farmacológico para a osteoporose. *Geriatrics, Gerontology and Aging*. 2012;6(4):422-31.

22. Benjamin B, Benjamin MA, Swe M, Sugathan S. Review on the comparison of effectiveness between denosumab and bisphosphonates in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporosis and Sarcopenia*. 2016;2:77-81. <https://doi.org/10.1016/j.afos.2016.03.003>

23. Drieling RL, LaCroix AZ, Beresford SAA, Boudreau DM, Kooperberg C, Chlebowski RT, et al. Long-Term oral bisphosphonate therapy and fractures in older women: the women's health initiative. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:1924-31. <https://doi.org/10.1111/jgs.14911>

24. Yeaw J, Benner JS, Walt JG, Sian S, Smith DB. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *JMCP*. 2009;15:728-40. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2009.15.9.728>

25. Barrett-Connor E, Wade SW, Do TP, Satram-Hoang S, Stewart R, Gao G, et al. Treatment satisfaction and persistence among postmenopausal women on osteoporosis medications: 12-month results from POSSIBLE USTM. *Osteoporos Int*. 2012;23:733-41. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1620-3>

26. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC. Official positions of the international society for clinical densitometry. *J Clin Densitom*. 2004;7:1-6. <https://doi.org/10.1385/JCD.7:11>

27. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;5:908-23. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30184-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30184-5)

28. Vasikaran SD. Bisphosphonates: an overview with special reference to alendronate. *Ann Clin Biochem*. 2001;38(6):608-623. <https://doi.org/10.1258/0004563011901037>

29. Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, Syed MA, Garcia-Ocaña A, Bisello A, et al. Continuous PTH and PTHrP infusion causes suppression of bone formation and discordant effects on 1,25(OH)₂ vitamin D. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1792-1803. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050602>

30. Cândido F, Bressan J. Vitamin D: Link between Osteoporosis, obesity, and diabetes? *IJMS*. 2014;15:6569-91. <https://doi.org/10.3390/ijms15046569>

31. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005;293:2257. <https://doi.org/10.1001/jama.293.18.2257>

José Reginaldo Alves de Queiroz Júnior

Graduando em Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), em Recife, PE, Brasil.

Jarson Pedro da Costa Pereira

Mestrando em Nutrição e Saúde Pública pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), em Recife, PE, Brasil.

Leonardo Lucas Pires

Graduando em Medicina pela Universidade Potiguar (UnP), em Natal, RN, Brasil.

Carina Scanoni Maia

Doutora em Biociência Animal pela Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), em Recife, PE, Brasil; Professora da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), em Recife, PE, Brasil.

Endereço para correspondência

José Reginaldo Alves de Queiroz Júnior

Universidade Federal de Pernambuco

Av. da Engenharia, s/n, Centro de Ciências Médicas

50670-901

Recife, PE, Brasil