



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
UnB-HUB/EBSERH

TUZZA BACK CARRIJO
VICTOR CHAVES REIS

AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE RISCO
CARDIOVASCULAR E USO DE DROGAS PARA
OSTEOPOROSE EM PACIENTES IDOSOS:
UMA REVISÃO DESCRITIVA

BRASÍLIA
2023

TUZZA BACK CARRIJO
VICTOR CHAVES REIS

AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE RISCO CARDIOVASCULAR E USO DE DROGAS PARA OSTEOPOROSE EM PACIENTES IDOSOS: UMA REVISÃO DESCRITIVA

Trabalho de Conclusão da Residência Médica em Geriatria apresentado à Universidade de Brasília - Hospital Universitário de Brasília - UnB HUB/EBSERH, como requisito parcial para obtenção de título de especialista em Geriatria.

Orientador: Dr Marco Polo Dias Freitas

BRASÍLIA
2023

TUZZA BACK CARRIJO
VICTOR CHAVES REIS

AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE RISCO
CARDIOVASCULAR E USO DE DROGAS PARA
OSTEOPOROSE EM PACIENTES IDOSOS:
UMA REVISÃO DESCRITIVA

Brasília, ___ / ___ / ___

COMISSÃO EXAMINADORA

Dr Marco Polo Dias Freitas
Centro de Medicina do Idoso - Hospital Universitário de Brasília
Orientador

Dr Einstein Francisco Camargos
Centro de Medicina do Idoso - Hospital Universitário de Brasília
Banca Examinadora

Dra Luciana Lilian Louzada Martini
Centro de Medicina do Idoso - Hospital Universitário de Brasília
Banca Examinadora

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos pacientes que nos trazem conhecimento vivo a cada encontro.

Aos nossos staffs por conduzirem nossos estudos para o nosso melhor crescimento.

De forma especial, aos amigos residentes parceiros de caminhada acadêmica, por deixarem o caminho mais leve a cada dia.

Agradecemos ainda às nossas famílias, pelo suporte ao longo do período de especialização, pela paciência e apoio despendido no tempo bem investido neste período de estudos e trabalho.

Agradecemos ao Hospital Universitário de Brasília por manter um centro formador de pessoas como Centro de Medicina do Idoso, que traz profissionais mais qualificados para o atendimento a todas as pessoas.

RESUMO

A osteoporose é um distúrbio esquelético sistêmico caracterizado por perda de massa óssea e deterioração da microarquitetura óssea. Essas alterações microestruturais se combinam para comprometer a resistência óssea, levando à fragilidade esquelética e ao aumento do risco de fraturas. Evidências atuais sugerem que a suplementação de cálcio e/ou vitamina D pode retardar a perda óssea e reduzir o risco de quedas em mulheres idosas em climatério. Existem teorias que defendem que a suplementação de cálcio poderia estar associada a um maior risco cardiovascular, considerando seu papel constitutivo na parede dos vasos sanguíneos e em focos de calcificação valvar e vascular. Nesse sentido, observa-se uma lacuna de conhecimento na literatura com relação à avaliação específica da segurança cardiovascular em idosos com fragilidade óssea, que, no mundo real, recebem a prescrição de suplementos de cálcio e vitamina D de forma corriqueira. Desta forma, o presente estudo tem a intenção de reunir a melhor evidência acerca da relação entre risco cardiovascular e as diferentes drogas usadas para osteoporose em pacientes idosos.

Palavras-chave: Osteoporose, risco cardiovascular, idosos, cálcio, vitamina D

ABSTRACT

Osteoporosis is a systemic bone disease, characterized by bone mass loss and deterioration of bone architecture. These alterations combined compromise bone resistance, leading to a higher fracture risk - both major osteoporotic and hip fractures. There is evidence that calcium and vitamin D supplementation can slow down bone loss and reduce fall risk in elderly women post menopause. Some theories defend that calcium supplementation could be associated with a more significant cardiovascular risk, considering that calcium could lead to vascular stiffness and worsening of atherosclerosis and valvular disease. There is no consensus about the cardiovascular safety and cost-benefit of the use of supplementation (calcium and vitamin D) and other drugs used for osteoporosis, considering its impacts on bone and calcium metabolism on one hand, and major cardiovascular events on the other hand. This is even more important considering that elderly do have vitamin D, calcium and other drugs prescribed on their daily routine. This study aims to bring the best evidence available establishing the relationship between changes in cardiovascular risk and treatment of osteoporosis in elderly patients.

Keywords: osteoporosis, cardiovascular risk, elderly, calcium, vitamin D.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1 Avaliação de estudos pertinentes à pesquisa segundo a metodologia

Tabela 1 - Categorização de estudos conforme intervenção e efeito observado

LISTA DE ABREVIATURAS

25(OH)D - 25-hidroxivitamina D

AOR - adjusted odds ratio

AVC - Acidente Vascular Cerebral

BIFAP (Base de dados para Investigação Farmacoepidemiológica em Âmbito Público

CaD - Estudo com reposição padronizada de Cálcio (1000mg/dia) e Vitamina D (400UI/dia)

CV - Cardiovascular

DAC - Doença arterial coronariana

DCV - Doenças cardiovasculares

DMAb - Denosumab

DMO - Densidade mineral óssea

FA- fibrilação atrial

FDA - Food and Drug Administration

HR - Hazard ratio (razão de chances)

IAM - Infarto Agudo do Miocárdio

IC95% - Intervalo de confiança considerando 95%

MVM - Multivitaminas e multiminerais

NNH - Number needed to harm

NNT - Number needed to treat

PTH - Paratormônio

USPSTF - Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos Estados Unidos

WHI - Women's Health Initiative

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVO	13
3. METODOLOGIA.....	14
4. RESULTADOS.....	16
4.1 - Pacientes idosos (> 65 anos) com osteoporose ou osteopenia e uso de cálcio	
4.2 Avaliação do risco cardiovascular com o uso de cálcio (com ou sem vitamina D) em outras populações	
4.3 - Medicamentos específicos para osteoporose	
4.4 - Suplementação de vitamina D isoladamente	
4.5 - Polivitamínicos	
4.6 - Estudos relevantes encontrados secundariamente à pesquisa estruturada	
5. DISCUSSÃO	29
6. CONCLUSÃO	34
7. REFERÊNCIAS.....	35

1- INTRODUÇÃO

A osteoporose é um distúrbio esquelético sistêmico caracterizado por perda de massa óssea e deterioração da microarquitetura óssea. Essas alterações microestruturais se combinam para comprometer a resistência óssea, levando à fragilidade esquelética e ao aumento do risco de fraturas ¹. Constitui uma das principais causas de lesões, perda de independência, de funcionalidade e morte, sobretudo na população idosa. Ela contribui para mais de 300.000 fraturas de quadril anualmente nos Estados Unidos. Evidências atuais sugerem que a suplementação de cálcio e/ou vitamina D pode retardar a perda óssea e reduzir o risco de quedas em mulheres idosas em climatério ².

Existem teorias que defendem que a suplementação de cálcio poderia estar associada a um maior risco cardiovascular, considerando seu papel constitutivo na parede dos vasos sanguíneos e em focos de calcificação valvar e vascular. Nesse sentido, observa-se uma lacuna de conhecimento na literatura com relação à avaliação específica da segurança cardiovascular em idosos com fragilidade óssea, que, no mundo real, recebem a prescrição de suplementos de cálcio e vitamina D de forma corriqueira.

As evidências sobre o impacto do uso de cálcio em pacientes com osteoporose são, ainda, conflitantes. Cauley e colaboradores ³ realizaram um estudo de onze anos de acompanhamento de mulheres na pós-menopausa com baixa massa óssea submetidas à suplementação de cálcio e vitamina D, e não encontraram alteração significativa na incidência de fratura de quadril. Na mesma linha, Jackson e colaboradores² concluíram que, entre mulheres saudáveis na pós-menopausa, a suplementação de cálcio com vitamina D resultou em uma

pequena, mas significativa melhora na densidade óssea do quadril, porém não reduziu significativamente o risco de fraturas.

Já Prentice 2013 ⁴, numa análise de subgrupo que combinou amostras de um estudo observacional e um controlado, encontrou que o uso prolongado de cálcio e vitamina D (ao menos 5 anos) parece conferir uma redução significativa no risco de fratura de quadril entre mulheres na pós-menopausa.

É preciso salientar que a osteoporose compartilha fatores de risco e fisiopatologia comuns com a doença cardiovascular. Baixa densidade mineral óssea e fraturas parecem aumentar o risco de diversas doenças cardiovasculares. Da mesma forma, a doença cardiovascular parece predispor à perda óssea e aumentar as taxas de fratura, principalmente em idosos ¹. Assim, em nível biológico, parece haver bidirecionalidade entre osso e doença vascular. Tal correlação levanta a hipótese de que interromper a perda óssea pode resultar em algum benefício na saúde cardiovascular e mesmo na morbidade e mortalidade dessa subpopulação.

Nesse sentido, o estudo MORE descreve uma forte associação linear entre o grau de gravidade da osteoporose (desde baixa densidade mineral óssea até a presença de fraturas vertebrais graves) e o risco futuro de eventos cardiovasculares. Nesse estudo, o risco de eventos cardiovasculares aumentou de forma incremental com o número e a gravidade das fraturas vertebrais basais ⁵. Isso indica que o tratamento da osteoporose pós-menopausa deve incluir também medidas para redução de risco cardiovascular.

Da mesma forma, Rodriguez e colaboradores ¹, realizaram uma revisão narrativa de evidências sobre este tema, e defendem que a osteoporose não existiria isoladamente, podendo inclusive preceder, desenvolver-se concomitantemente ou apresentar-se secundária a outras comorbidades. Buscaram

entender os benefícios cardiovasculares e os danos dos medicamentos para osteoporose, como forma de compreender o impacto no cenário geral de custo-benefício do tratamento, em vez de um foco restrito apenas na saúde óssea. Indicam que, no futuro, teremos mais clareza neste âmbito, considerando os protocolos da Food and Drug Administration (FDA), para que medicações novas tenham estudos direcionados para determinar seu impacto cardiovascular.

Dentre as drogas novas para o manejo da osteoporose, o romosozumabe (anticorpo monoclonal que se liga e inibe a esclerostina) surge no cenário atual como agente capaz de aumentar a formação e diminuir a reabsorção óssea. Saag e colaboradores ⁶ descrevem uma redução importante e significativa na incidência de fraturas de quadril com o uso de romosozumabe seguido de alendronato, em comparação ao uso do bisfosfonado sozinho. Tal achado levanta um desafio ao tratamento comum do uso de alendronato de primeira linha em mulheres com fratura anterior. Também nesse estudo foi encontrado um aumento de eventos adversos cardiovasculares graves no grupo intervenção em comparação com o controle, durante o primeiro ano de uso, o que não foi observado em um grande estudo anterior controlado por placebo.

Desta forma, este estudo tem o objetivo de resgatar, na literatura atual, a melhor evidência disponível sobre a relação entre o aumento de risco cardiovascular e o uso de drogas para prevenir ou tratar a osteoporose em pacientes idosos.

2- OBJETIVO

Realizar revisão descritiva sobre a relação de alteração de risco cardiovascular e o uso de drogas para prevenir ou tratar a osteoporose em pacientes idosos.

3- METODOLOGIA

Para alcançar nosso objetivo, foi realizada pesquisa padronizada com termos descritivos MESH em duas fontes de dados. Foram escolhidas a Cochrane, considerando seu rigor científico nas publicações; e a Women's Health Initiative (WHI), estudo multicêntrico de coorte prospectiva, com coleta de dados de mulheres por mais de 30 anos.

Os termos escolhidos foram "cardiovascular risk", "calcium", "Vitamin D", "osteoporosis", sendo usadas suas relações (AND/OR) para alcance de estudos. Diante da pesquisa inicial, foram selecionados 23 estudos para revisão pelos dois autores.

Esta revisão foi estruturada de forma a sumarizar os dados de cada publicação, sendo posteriormente categorizados pela intervenção estudada (Cálcio com ou sem vitamina D e/ou medicamentos específicos para osteoporose, polivitamínicos) e pela população alvo, a fim de melhor estruturar a revisão.

Também foram incluídos estudos que pesquisassem alteração de risco cardiovascular com alguma intervenção para osteoporose, considerando as novas drogas propostas, os quais foram obtidos de forma secundária à pesquisa estruturada, sendo descritos como tal.

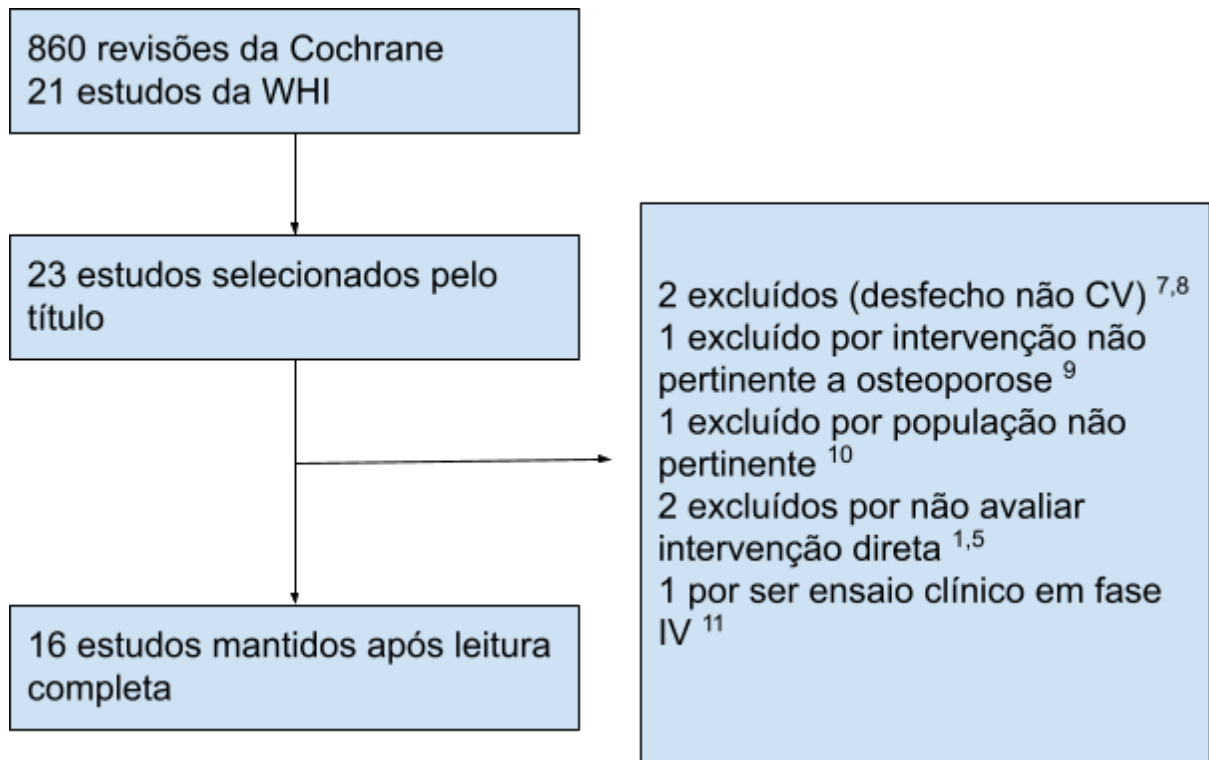


Figura 1 - Avaliação de estudos pertinentes à pesquisa segundo a metodologia

4- RESULTADOS

Categorizamos as publicações conforme os achados relacionados à intervenção e à população. Desta forma, foram quatro os 4 resultados possíveis:

- o Os estudos sugerem redução de risco cardiovascular
- o Os estudos sugerem aumento de risco cardiovascular
- o Os estudos sugerem neutralidade
- o Não houve estudos suficientes para determinar a relação

4.1 - Pacientes idosos (> 65 anos) com osteoporose ou osteopenia e uso de cálcio

Não foram encontrados, por meio dessa pesquisa estruturada, estudos que se restringissem a essa população e intervenção, especificamente ou de forma secundária. Em geral, os estudos incluíam pacientes idosos sem a discriminação de diagnóstico de osteoporose ou osteopenia. Por vezes, houve delimitação de pacientes idosos com fratura, porém sem descrição da fratura ser por fragilidade ou não, o que já configuraria o diagnóstico de osteoporose.

4.2 Avaliação do risco cardiovascular com o uso de cálcio (com ou sem vitamina D) em outras populações

Em 2007 ¹², o principal estudo vinculado WHI sobre suplementação de Cálcio e vitamina D em doses padrão (1000mg + 400UI/dia, respectivamente) - posteriormente citado nesta revisão como estudo CaD - avaliou, em seguimento de 7 anos, 36.282 mulheres na pós-menopausa. O desfecho primário foi mortalidade por infarto agudo do miocárdio (IAM) ou doença arterial coronariana (DAC) ou acidente vascular cerebral (AVC). Foram comparados dois grupos que receberam a suplementação padrão, de forma randomizada, independentemente de dieta, de

suplementos pessoais ou de níveis séricos. Foi observado que o suplemento não aumentou nem diminuiu o desfecho para IAM ou DAC (HR 1,04 [IC 95% 0,92-1,18]), nem para AVC (HR 0,95 [IC 95% 0,82-1,10]).

Intervenção	Redução de risco CV	Aumento de risco CV	Neutralidade (Não há relação)	Não houve estudos suficientes para determinar relação
Idosos com osteoporose / osteopenia e uso de cálcio				X
Cálcio com ou sem Vitamina D em outras populações		BOLLAND, 2011 - somente para IAM, HR 1,22 (IC95% 1,00 - 1,50)	HSIA, 2007; CAULEY, 2013; PRENTICE, 2013; JIANG, 2019;	
Medicamentos específicos para osteoporose	KIRCHMAYER, 2019 - pacientes com adesão, para bifosfonatos OR 0,81, [IC95% 0,71-0,92] e ranelato de estrôncio OR 0,71 [IC 95% 0,52-0,97]	SAAG, 2017 Romosozumab aumentou o risco no primeiro ano de uso	MAZZUCCHE LLI, 2020; SAMELSON, 2014 - para denosumab	
Suplementação de vitamina D isoladamente				(BJELAKOVIC, 2014)
Polivitamínicos			(SESSO, 2022)	(AVENELL, 2016)

Tabela 1 - Categorização de estudos conforme intervenção e efeito observado

Ao revisar os dados do estudo CaD do WHI de 2007 ¹², questionou-se a ausência de mudança de risco previamente constatada ¹³, argumentando haver interferência significativa do uso ou não de suplementos de cálcio previamente à randomização. Tal discussão teve peso ao observar, quando controlado uso prévio de cálcio e vitamina D ou não, um aumento de risco de IAM naquelas pacientes que não faziam uso prévio de cálcio e começaram a fazer uso com o estudo (HR 1,22 [IC95% 1,00 - 1,50]). Outros desfechos compostos que incluíram IAM também apresentaram aumento de risco. Tal aumento não foi observado nas pacientes que já faziam uso prévio de suplementação.

Na contestação destes dados ¹³, foram realizadas meta-análises para avaliação de cálcio com vitamina D ou placebo. Os estudos elegíveis foram ensaios randomizados controlados por placebo de suplementos de cálcio (em doses maiores ou iguais a 500 mg/dia), com 100 ou mais participantes com idade média acima de 40 anos e duração de estudo superior a um ano. Os desfechos cardiovasculares foram obtidos a partir de autorrelatos, internações hospitalares e atestados de óbito. Quinze estudos foram elegíveis para inclusão, cinco com dados de nível de paciente (8.151 participantes, acompanhamento médio de 3,6 anos, intervalo interquartil 2,7-4,3 anos) e 11 com dados de nível de estudo (11.921 participantes, duração média de 4,0 anos). Nos cinco estudos que contribuíram com dados de nível de paciente, 143 pessoas alocadas para o grupo intervenção tiveram infarto do miocárdio, em comparação com 111 alocadas para placebo (HR 1,31 [IC95% 1,02 - 1,67, p = 0,035]). Aumentos não significativos ocorreram na incidência de acidente vascular cerebral (1,20 [IC95% 0,96 a 1,50, p = 0,11]), no desfecho composto de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte súbita (1,18 [IC95% 1,00 a 1,39, p = 0,057]) e morte (1,09 [IC95% 0,96 a 1,23, p = 0,18]). A meta-análise de

dados de nível de ensaio mostrou resultados semelhantes: 296 pessoas tiveram um infarto do miocárdio (166 alocados para cálcio, 130 para placebo), com uma incidência aumentada de infarto do miocárdio naqueles alocados para o grupo intervenção (risco relativo combinado 1,27 [IC95% 1,01 a 1,59, P=0,038]).

Em suma, segundo este estudo ¹³, suplementos de cálcio (sem vitamina D coadministrada) estão associados a um risco aumentado de infarto do miocárdio. Como os suplementos de cálcio são amplamente utilizados, esses aumentos modestos no risco de doenças cardiovasculares podem se traduzir em uma grande carga de doenças na população. Os resultados sugeriram fortemente a associação com piores desfechos cardiovasculares no geral, com um Number Needed to Harm (NNH) para eventos cardiovasculares de 178 e Number Needed to Treat (NNT) para prevenção de fraturas de 302. Esta pesquisa foi revisada e publicada junto à base de dados da Cochrane em 2021.

Em continuação com o estudo CaD de 2007 ¹², foi mantido follow up daquela população até um total de 11 anos ³, com 29.862 indivíduos ao final do período. Ainda não havia sido observada alteração de desfechos cardiovasculares, nem de mortalidade por qualquer outra causa nos dois grupos. Cabe ressaltar que também não houve redução de fratura de quadril nem de câncer colorretal.

Em 2013 ⁴, outro estudo ampliou a população do WHI avaliada, considerando tanto o estudo que randomizou a suplementação de cálcio e vitamina D, controlando o uso adicional de vitaminas ou polivitamínicos, quanto um estudo observacional, o que incluiu mais 93.676 mulheres ao tamanho amostral. Neste estudo observacional, foram incluídas somente aquelas mulheres com consumo de pelo menos 500mg de cálcio e 400UI de vitamina D por dia. O desfecho primário foi fratura de quadril, porém, como desfecho secundário, observou-se que, tanto no

grupo controle quanto no que combinou o estudo observacional com o controlado, não houve aumento de eventos cardiovasculares (HR 1,01 CI95% 0,89-1,14).

Jiang e colaboradores, 2019 ¹⁴, observaram se a suplementação de cálcio e vitamina D em doses padronizadas de 1000mg de cálcio e 400UI de Vitamina D alterariam os desfechos cardiovasculares em mulheres menopausadas em uso de terapia de reposição hormonal, seja com estrógeno ou com estrógeno associado à progesterona. Apesar de não haver impacto em eventos cardiovasculares no geral, naquelas expostas a estrogênio, o grupo com suplementação de CaD teve menos eventos de AVCs (HR 1,07 [0,66 - 1,73]) do que o grupo com placebo de CaD. Esta diferença foi considerada significativa, com $p=0,04$.

Partindo da premissa de que placas coronarianas calcificadas são marcadores para desfechos cardiovasculares, outra publicação ¹⁵ avaliou o impacto da suplementação feita no estudo CaD do WHI (portanto, em mulheres na pós-menopausa) em um desfecho intermediário: o escore de cálcio. Realizaram tomografia de coronárias sete anos após o início da suplementação, com a conclusão de que não haveria impacto na mudança global no escore de cálcio ($p=0,74$) nem na mudança de classes atribuídas a maiores riscos cardiovasculares desse marcador.

Rajpathak e colaboradores em 2010 ¹⁶ avaliaram os efeitos da suplementação de cálcio e vitamina D (500mg + 200UI duas vezes ao dia) versus placebo na mudança de LDL, HDL, triglicérides, colesterol não HDL, Colesterol total, Lipoproteína (A) em cinco anos, em 1259 mulheres, excluídas as com histórico de fratura de quadril já em tratamento com cálcio e vitamina D. Os autores não encontraram diferença estatística relevante no perfil lipídico, exceto pela tendência de redução de lipoproteína(a), com tendência de maior aumento no braço CaD.

Outro estudo ¹⁷ ampliou a análise sobre o metabolismo do colesterol, com desfecho intermediário relacionado a desfechos cardiovasculares. Foi observada, em 68132 mulheres menopausadas, a interferência do uso de cálcio e vitamina D (1000mg + 400UI) associado ou não à terapia hormonal nos valores séricos de LDL. Foi observado que a combinação reduziu, em média, mais o LDL (-13,8mg/dL [IC95% -17,8 a -9,8]) do que fez isoladamente a terapia hormonal (-9 mg/dl [IC95% -13,0 a 5,1]) ou o cálcio associado a vitamina D (-1,6 [IC95% -5,5 a 2,2]). Este estudo sugere que o efeito seria supostamente sinérgico entre cálcio, vitamina D e reposição hormonal.

Cormick e colaboradores ¹⁸ investigaram a eficácia e a segurança da suplementação de cálcio, comparada com placebo, em diminuir a pressão arterial em pacientes normotensos e em prevenir a hipertensão arterial primária. Foi comparada a suplementação de cálcio isoladamente (maior parte dos estudos com intervenção de 1000 a 2000mg/dia) versus placebo. O desfecho primário foi hipertensão ($\geq 140/90$ mmHg) e medidas pressóricas (pressão sistólica [PAS] e pressão diastólica [PAD]). Incluíram vinte estudos para análise qualitativa e dezoito para quantitativa. Realizaram uma avaliação criteriosa da existência de vieses e da heterogeneidade dos estudos. O efeito sobre a pressão arterial sistólica apresentou uma diferença média (DM) de -1,37 mmHg (IC95% -2,08, -0,66) entre 3140 participantes estudados, com uma evidência de alta qualidade; e o efeito sobre a pressão arterial diastólica apresentou uma DM de -1,45 (IC95% - 2,23 a -0,67), entre 3039 participantes, também com evidência de alta qualidade. Foi observada uma redução maior em homens do que em mulheres, e melhor em jovens (<35 anos). Encontraram diferença na dose basal somente na PAD em doses superiores

a 800mg/dia, sugerindo um efeito dose-dependente e tempo-dependente, sendo maior quando a intervenção durou acima de seis meses.

Assim, um aumento na ingestão de cálcio parece reduzir levemente a pressão arterial sistólica e diastólica em pessoas normotensas, particularmente em jovens, sugerindo um papel na prevenção da hipertensão. O efeito em vários subgrupos pré-especificados e um possível efeito de resposta à dose reforçam esta conclusão. Mesmo pequenas reduções na pressão arterial podem ter importantes implicações para a saúde na redução de doenças vasculares.

4.3 - Medicamentos específicos para osteoporose

Em 2020 ¹⁹, um estudo testou a hipótese de que os bisfosfonatos reduzem o risco de IAM em novos usuários e avaliou se o efeito depende da duração do tratamento. Delinearam um estudo caso-controle aninhado em uma coorte primária composta por pacientes de 40 a 99 anos, com pelo menos um ano de registro no banco de dados BIFAP (Base de dados para Investigação Farmacoepidemiológica em Âmbito Público - base de dados espanhola) durante todo o período de estudo de 2002 a 2015. Fora desta coorte, casos incidentes de IAM foram identificados e cinco controles por caso foram selecionados aleatoriamente, pareados por idade exata, sexo e data do índice. Apenas pacientes iniciadores de bisfosfonatos foram considerados. Foram incluídos 23.590 casos de IAM e 117.612 controles. A média de idade foi de 66,8 (DP 13,4) anos, sendo 72,52% do sexo masculino, em ambos os grupos. Cerca de 276 (1,17%) casos e 1.458 (1,24%) controles eram usuários atuais de bisfosfonatos, produzindo um risco relativo ajustado (adjusted odds ratio - AOR) de 0,98 (IC 95% 0,854-1,14). O uso recente e passado também não foi associado a um risco reduzido, nem foi encontrada redução com a duração do

tratamento (AOR inferior a 1 ano = 0,92; IC 95% 0,73-1,15; AOR superior a 1 ano = 1,03; IC 95% 0,86-1,23). A análise estratificada por idade, sexo e risco cardiovascular de base não mostrou mudança do efeito por essas variáveis. Esses resultados não suportam um efeito cardioprotetor dos bisfosfonatos, independentemente da duração do tratamento, idade, sexo ou risco cardiovascular de base. No entanto, um pequeno efeito protetor poderia ter sido mascarado se os pacientes com osteoporose tivessem um risco maior de IAM.

A evidência de eventos adversos cardiovasculares e cerebrovasculares e, em particular, o risco de fibrilação atrial (FA), relacionada ao uso de drogas anti-osteoporóticas, foi considerada inconclusiva. Para tanto, na Itália em 2019, Kirchmayer e colaboradores ²⁰ avaliaram a associação entre o uso de bisfosfonatos, ranelato de estrôncio e outras drogas anti-osteoporose e o risco de eventos cardiovasculares e de fibrilação atrial em uma grande coorte de pacientes de alto risco. Com base em uma amostra de pacientes com 65 anos ou mais que receberam alta hospitalar de cinco grandes áreas italianas após um evento cardiovascular entre 2008 e 2011, foram realizados dois estudos de caso-controle aninhados. Os casos foram pacientes com internação hospitalar posterior por FA ou outra doença cardiovascular; quatro controles para cada caso foram selecionados aleatoriamente e pareados por faixa etária, sexo e tempo de acompanhamento. Um total de três medidas de exposição foram testadas: uso contínuo, adesão e tempo do uso. A coorte inicial contou com 657.246 pacientes. Nem o uso de bifosfonatos nem de ranelato de estrôncio foi associado a um risco aumentado de FA, independentemente da adesão e recência do uso. O uso geral de bifosfonatos e ranelato de estrôncio foi associado a um risco ligeiramente aumentado de complicações cardiovasculares; porém, os resultados foram revertidos ao considerar

maior adesão: odds ratio (OR) 0,81, [IC95% 0,71-0,92] para bifosfonatos e OR 0,71 [IC 95% 0,52-0,97] para ranelato de estrôncio. Em conclusão, os bisfosfonatos não aumentam o risco cardiovascular e poderiam ser prescritos para pacientes idosos para tratamento da osteoporose. No entanto, pacientes com condições cerebrovasculares/cardiovasculares pré-existentes devem ser cuidadosamente monitorados.

A aterosclerose e a osteoporose são doenças crônicas que progridem com a idade, e estudos sugerem que a calcificação aórtica, um indicador de aterosclerose, está inversamente associada à densidade mineral óssea (DMO). Nesse sentido, Samelson e colaboradores em 2014 ²¹ avaliaram se o tratamento com denosumab (DMAb: anticorpo monoclonal contra RANKL) influenciou a progressão da calcificação aórtica e a incidência de eventos adversos cardiovasculares (CV). Incluíram 2.363 mulheres na pós-menopausa com osteoporose (1.142 placebo, 1.221 DMAb), selecionadas de 7.808 participantes no estudo FREEDOM (3.906 placebo, 3.902 DMAb), com alto risco de eventos cardiovasculares, de acordo com os critérios modificados de Raloxifene Use for the Heart. Os escores de calcificação aórtica foram avaliados usando um método semiquantitativo de raios-X da coluna lateral. A frequência de progressão da calcificação aórtica ao longo de 3 anos não diferiu entre as mulheres nos grupos placebo (22%) e DMAb (22%) ($p = 0,98$). A frequência de eventos adversos CV não diferiu entre os grupos placebo (40%) e DMAb (38%) ($p = 0,26$). Assim, o tratamento com DMAb não teve efeito na progressão da calcificação aórtica ou na incidência de eventos adversos CV em comparação com o grupo controle.

4.4 - Suplementação de vitamina D isoladamente

Xia e colaboradores ²², considerando que as concentrações de 25-hidroxitamina D [25(OH)D] tendem a ser mais baixas em afro-americanos do que em brancos não hispânicos, investigaram se informações adicionais sobre valores do paratormônio (PTH) podem ajudar a explicar o maior risco cardiometabólico entre afro-americanos. Examinaram associações independentes e conjuntas específicas entre valores séricos de vitamina D e PTH de acordo com a etnia (preto/branco) com biomarcadores cardiometabólicos, incluindo proteína C-reativa de alta sensibilidade (hs-CRP), taxa de filtração glomerular estimada (eGFR), avaliação do modelo de homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) e função das células β (HOMA-B). Analisaram 1.500 mulheres pós-menopáusicas brancas e 1.300 negras, sem doença cardiovascular. Mulheres negras apresentaram menores concentrações séricas de 25(OH)D e, em contraste, PTH, HOMA-IR, HOMA-B, hs-CRP e eGFR mais altas do que as mulheres brancas, com $p < 0,0001$ para todos os valores. Vitamina D sérica mais baixa e PTH mais alto foram independente e conjuntamente associados com maior HOMA-IR em mulheres brancas e negras, enquanto uma relação conjunta semelhante com HOMA-B foi observada apenas em mulheres brancas. Em resumo, a associação conjunta de 25(OH)D e PTH com função das células β , inflamação sistêmica e função renal aparentemente difere entre mulheres brancas e negras. Mais estudos são necessários para determinar se as diferenças no sistema endócrino da vitamina D-PTH contribuem para as disparidades raciais na saúde cardiovascular.

Bjelakovic e colaboradores ²³ avaliaram os efeitos benéficos ou danosos da suplementação de vitamina D na prevenção de mortalidade em adultos saudáveis e adultos em fase estável de doença. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e controlados da reposição de vitamina D em qualquer dose e qualquer duração

versus placebo ou não intervenção. Foram analisados 95.286 participantes, sendo 77% mulheres e a maioria acima de 70 anos. Cinquenta e seis publicações apresentaram resultados confiáveis sobre mortalidade, sendo que 19 observaram somente pacientes com níveis séricos normais de vitamina D (≥ 20 ng/mL) e 26 observaram somente pacientes com deficiência (< 20 ng/mL). Encontrou-se que a reposição de vitamina D reduziu mortalidade quando estudados todos os 56 estudos juntos (12,5% vs 12,7% (risco relativo 0,97 IC 95% 0,94-0,99 $p=0,02$ I²=0%), porém com taxa de abandono de 8%, o que inviabiliza qualquer conclusão. Houve diferença na forma de vitamina D ofertada, sendo o colecalciferol (D3) a única com algum potencial de impacto (RR 0,94 IC95% 0,91 - 0,98, P 0,002 I²=0%).

4.5 - Polivitamínicos

Sesso e colaboradores ²⁴ avaliaram se a suplementação diária de multivitaminas e multiminerais (MVM) diminui o risco de câncer invasivo total entre idosos, num estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de um MVM diário e extrato de cacau (placebo) para prevenção de câncer e doenças cardiovasculares (DCV) entre 21.442 adultos dos EUA (12.666 mulheres com idade ≥ 65 anos e 8.776 homens com idade ≥ 60 anos) sem DCV ou câncer diagnosticado recentemente. O desfecho primário foi câncer invasivo, excluindo câncer de pele não melanoma. Os desfechos secundários foram o surgimento de outros cânceres específicos, DCV, mortalidade por todas as causas e risco total de câncer entre aqueles com histórico inicial de neoplasia. O desfecho composto de DCV ocorreu em 429 participantes do grupo MVM e 437 participantes do grupo placebo (HR: 0,98; IC 95%: 0,86, 1,12). O uso de MVM não afetou significativamente a mortalidade por todas as causas (HR: 0,93; IC 95%: 0,81,1,08). O estudo chegou à conclusão de que um suplemento diário de MVM, comparado com placebo, não

reduziu significativamente a incidência de câncer total entre homens e mulheres idosos. Estudos futuros são necessários para determinar os efeitos das MVMs nos demais desfechos analisados.

Avenell e colaboradores ²⁵ revisaram os efeitos (benéficos e malefícios) das intervenções nutricionais em idosos em recuperação de fratura de quadril, porém sem definição clara do tipo de fratura. Selecionaram ensaios controlados randomizados de intervenções nutricionais para pessoas com mais de 65 anos com fratura de quadril, nas quais as intervenções foram iniciadas no primeiro mês após a fratura de quadril. Os desfechos primários foram: mortalidade por todas as causas; morbidade; complicações pós-operatórias (por exemplo, infecções de feridas, úlceras de pressão, trombozes venosas profundas, infecções respiratórias e urinárias, eventos cardiovasculares); e 'resultado desfavorável', definido como o número de participantes do estudo que morreram mais o número de sobreviventes com complicações. Foram incluídos 41 estudos, com 3.881 participantes ao todo. Os dados dos resultados foram limitados e a avaliação do risco de viés mostrou que os ensaios eram frequentemente metodologicamente falhos, com menos da metade dos ensaios com baixo risco de viés para ocultação de alocação, dados de desfecho incompletos ou relato seletivo de desfechos. A evidência disponível foi julgada de baixa ou muito baixa qualidade, indicando que há muitas incertezas sobre as estimativas.

Assim, há evidências de baixa qualidade de que os suplementos orais de multinutrientes iniciados antes ou logo após a cirurgia podem prevenir complicações nos primeiros 12 meses após a fratura de quadril, mas não têm efeito claro sobre a mortalidade. Ensaios randomizados de tamanho adequado com metodologia robusta são necessários. Em particular, o papel dos assistentes dietéticos e

alimentação venosa periférica ou alimentação nasogástrica em pessoas com desnutrição proteico-calórica requerem avaliação adicional.

4.6 - Estudos relevantes encontrados secundariamente à pesquisa estruturada

Romozumab é um anticorpo monoclonal que se liga e inibe a esclerostina, aumenta a formação óssea e diminui a reabsorção óssea. Saag e colaboradores⁶ estudaram 4.093 mulheres na pós-menopausa com osteoporose e fratura por fragilidade, distribuídas aleatoriamente para receber romozumab subcutâneo mensal (210 mg) ou alendronato oral semanal (70 mg) de forma cega por 12 meses, seguido de alendronato aberto em ambos os grupos. Durante um período de 24 meses, um risco 48% menor de novas fraturas vertebrais foi observado no grupo romozumabe-alendronato (6,2% [127 de 2.046 pacientes]) do que no grupo alendronato-alendronato (11,9% [243 de 2.047 pacientes]) ($p < 0,001$). Fraturas clínicas ocorreram em 198 de 2.046 pacientes (9,7%) no grupo romozumabe-alendronato versus 266 de 2.047 pacientes (13,0%) no grupo alendronato-alendronato, representando um risco 27% menor com romozumab ($p < 0,001$). O risco de fraturas não vertebrais foi menor em 19% no grupo romozumabe-alendronato do que no grupo alendronato-alendronato (178 de 2.046 pacientes [8,7%] vs. 217 de 2.047 pacientes [10,6%]; $P = 0,04$), e o risco de fratura de quadril foi menor em 38% (41 de 2.046 pacientes [2,0%] vs. 66 de 2.047 pacientes [3,2%]; $p = 0,02$). Durante o primeiro ano do estudo, eventos adversos cardiovasculares graves foram observados mais frequentemente com romozumab do que com alendronato (50 de 2.040 pacientes [2,5%] vs. 38 de 2.014 pacientes [1,9%]).

5- DISCUSSÃO

De acordo com a presente revisão, baseada nos dados mais atuais da literatura, não encontramos evidências que comprovem alteração do risco cardiovascular com o uso de cálcio, vitamina D ou drogas anti-osteoporóticas especificamente em pacientes idosos com baixa massa óssea (osteoporose/osteopenia).

Já para a população geral, algumas publicações abordaram o tema, sobretudo vinculados a estudos de coorte com seguimento superior a cinco anos, com suplementação padronizada em cada estudo; porém sem haver rigor de padronização entre os estudos quanto às doses, ao uso ou não de suplemento previamente à randomização, às patologias associadas e às medicações utilizadas concomitantemente. Considerando que o risco cardiovascular pode ser alterado por estas condições não controladas em todos os estudos, observamos haver heterogeneidade na metodologia dos estudos selecionados.

Uma das coortes mais utilizadas para o estudo do impacto de uso de cálcio foi a do estudo CaD, vinculada ao WHI, que randomizou mulheres pós menopausa (sem distinção entre aquelas com osteoporose/osteopenia ou massa óssea preservada). Inicialmente, ¹², observou não haver impacto, em sete anos, nos desfechos AVC e IAM. Houve contestação por um grupo de estudo de Bolland ¹³, que acreditava que a falta da separação de quem usava suplemento previamente ao estudo ou não traria impacto significativo. Desta forma, realizou uma sub-análise dos dados da coorte do WHI e sugeriu que haveria sim, de forma significativa, aumento de risco cardiovascular. Este mesmo estudo adiciona dados de outras

duas coortes, reforçando a disparidade significativa entre o NNH (178) e o NNT (302) neste caso.

Porém, em continuação com o seguimento do estudo CaD, Cauley e colaboradores ³ não observaram impacto significativo na população geral ao utilizar a suplementação padronizada no estudo, com amostra de 29.892 indivíduos. Prentice e colaboradores ⁴ aprofundaram na sugestão do grupo de Bolland ¹² e revisitaram os dados de 11 anos da população do estudo CaD que não fazia uso de suplementos previamente. Avaliaram a população de outro estudo observacional, num total de 93.676 participantes, com dose mínima padronizada de 500mg de cálcio e 400UI de vitamina D por dia, no mínimo. O resultado também apontou que a suplementação de cálcio e vitamina D nas doses estudadas não interferiram em desfechos cardiovasculares (IAM, AVC, mortalidade por causa cardiovascular) de forma significativa.

Alguns estudos se debruçaram sobre desfechos intermediários, como alteração do escore de cálcio ¹⁵, níveis de colesterol ^{16, 17} e alteração de pressão arterial ¹⁸. Os achados desses estudos sugerem não haver mudança significativa pelo uso de suplementação de cálcio com ou sem vitamina D no escore de cálcio e nos níveis de colesterol. Foi encontrada somente alteração significativa de redução de colesterol quando utilizada a combinação de cálcio e vitamina D concomitante à reposição hormonal ¹⁷.

Apesar de sugerir redução na pressão arterial em pacientes ainda normotensos, com resposta tempo e dose dependente ¹⁸, não fica claro se esse impacto seria o bastante para trazer redução de risco cardiovascular global.

Para avaliar o impacto de drogas prescritas diretamente para tratamento para osteoporose no risco cardiovascular, foram encontrados dois estudos delineados

como caso-controle ^{19, 20} para avaliação da segurança de bifosfonatos. Ambos não encontraram efeito significativo de forma global em usuários dessa classe de medicação, porém Mazzucchelli e colaboradores ressaltam a possibilidade de os achados neutros potencialmente serem atribuídos a um possível aumento de risco de desfechos cardiovasculares em pacientes com osteoporose ¹⁹. Já no estudo de Kirchmayer e colaboradores foi observada redução na parcela dos indivíduos que mantinham adesão adequada à medicação prescrita ²⁰, fortalecendo a possibilidade de um efeito protetivo, considerando um efeito dose-dependente. Decerto, ambos estudos sugerem haver neutralidade cardiovascular em pacientes idosos no uso de bifosfonatos.

A neutralidade de efeito também foi sugerida para o denosumab ²¹, que usou a base de dados de uma coorte de estudo do uso de denosumab em pacientes com osteoporose com reavaliações semestrais. Estudou-se tanto um desfecho intermediário (calcificação aórtica) quanto desfechos cardiovasculares, considerando aqueles relatados por pacientes ou médicos, sem revisões de prontuários. Em ambos, foi observada neutralidade de efeito.

Quanto à vitamina D de forma isolada, muito tem sido estudado por considerar seu papel metabólico ainda não esclarecido completamente. Considerando que a população afro-americana tem maior risco cardiovascular do que brancos não-hispânicos, Xia e colaboradores ²² observaram que os níveis de vitamina D são menores e de PTH são maiores nesta população, associando-se também independente e sinergicamente a um HOMA-IR maior. Desta forma, cabe a proposta de aprofundar no estudo do impacto da vitamina D isoladamente no risco cardiovascular, quando controlados outros parâmetros clínicos e laboratoriais, a fim de definir melhor o papel da vitamina D no risco cardiovascular.

Bjelakovic ²³ havia tentado mostrar esta relação previamente, porém esbarrou na heterogeneidade metodológica. Apesar de reunir 56 estudos totalizando 95.286 indivíduos, os estudos diferiram quanto à dose de vitamina D usada e quanto ao diagnóstico de deficiência de vitamina D ou não (usando 20ng/mL como corte). Houve ainda alta taxa de abandono do estudo, impossibilitando a definição de efeito protetor, apesar de sugerido um efeito marginal pelos pacientes que mantiveram o uso.

Com relação à suplementação com polivitamínicos, Sesso, 2022 ²⁴ concluiu que um suplemento diário de multivitamínicos, comparado com placebo, não reduziu significativamente a incidência de doenças cardiovasculares entre pacientes idosos. Os achados encontrados não apoiam o uso regular de multivitamínicos para a prevenção de doenças cardiovasculares entre idosos saudáveis, o que vai ao encontro das recomendações feitas pela Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos Estados Unidos ²⁶ em 2014. É importante salientar que 70% dos adultos americanos com idade igual ou superior a 60 anos tomam pelo menos um suplemento dietético diariamente, sendo os multivitamínicos os mais utilizados, o que implica em grande impacto na saúde pública, em termos de benefícios e ônus financeiro.

Avenell ²⁵ estudou, numa revisão literária ampla, o efeito das intervenções nutricionais em uma população similar à do presente trabalho: idosos em recuperação de fratura de quadril, com possível quadro de osteoporose por fratura patológica. Infelizmente, os estudos encontrados apresentaram evidências de qualidade baixa ou muito baixa, e com alto risco de viés. Não foi demonstrado efeito claro da suplementação nutricional sobre a mortalidade em pacientes idoso no primeiro ano após uma fratura de quadril. Ensaios randomizados de tamanho adequado com metodologia robusta são necessários.

Por meio da pesquisa estruturada, encontrou-se ainda um estudo de Saag, 2017 ⁶ sobre o anticorpo monoclonal contra a esclerostina: o romosozumabe, e seus efeitos sobre a incidência de fraturas em mulheres na pós-menopausa com osteoporose. Os resultados apontam para uma redução significativa no risco de fraturas clínicas com o tratamento com romosozumabe, com relação ao alendronato sozinho, com ganhos rápidos na densidade mineral óssea. Entretanto, eventos adversos cardiovasculares graves foram mais frequentes no grupo intervenção. Existem teorias que defendem que a inibição da esclerostina poderia estar associada a um maior risco cardiovascular, considerando seu papel constitutivo na parede da aorta e em focos de calcificação valvar e vascular. Outro ponto de consideração é que o alendronato foi associado a uma redução no risco de doenças cardiovasculares em alguns estudos - em outro perfil de população em dosagens diferentes. É ainda interessante ressaltar que tal discrepância nos efeitos adversos cardiovasculares entre os dois grupos estudados não foi observada no FRAME (COSMAN, 2018), um estudo maior (7180 pacientes), que investigou uma população mais jovem e com osteoporose menos acentuada.

6- CONCLUSÃO

Na literatura estudada não foram encontradas evidências que suportem a hipótese da alteração do risco cardiovascular associado ao uso de drogas direcionadas para prevenção e tratamento de osteoporose, como cálcio, vitamina D ou drogas específicas anti-osteoporose na subpopulação específica de pacientes idosos com osteoporose ou osteopenia. Para idosos em geral, a suplementação de cálcio parece ter efeito neutro.

A relação entre medicamentos para prevenir ou tratar a osteoporose e desfechos cardiovasculares ainda deve ser aprofundada com uso de tecnologia de pesquisa mais aprimorada. Estudos futuros são necessários para esclarecer o papel de drogas anti-osteoporose no risco cardiovascular de idosos com fragilidade óssea.

REFERÊNCIAS

- 1- Rodríguez, A. J., & Abrahamsen, B. (2021, July 1). Cardiovascular Safety of Antifracture Medications in Patients With Osteoporosis: A Narrative Review of Evidence From Randomized Studies. *JBMR Plus*. John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10522>
- 2- Jackson, R. D., LaCroix, A. Z., Gass, M., Wallace, R. B., Robbins, J., Lewis, C. E., ... Barad, D. (2006). Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures. *New England Journal of Medicine*, 354(7), 669–683. <https://doi.org/10.1056/nejmoa055218>
- 3- Cauley, J. A., Chlebowski, R. T., Wactawski-Wende, J., Robbins, J. A., Rodabough, R. J., Chen, Z., ... Manson, J. E. (2013). Calcium plus vitamin D supplementation and health outcomes five years after active intervention ended: The women's health initiative. *Journal of Women's Health*, 22(11), 915–929. <https://doi.org/10.1089/jwh.2013.4270>
- 4- Prentice, R. L., Pettinger, M. B., Jackson, R. D., Wactawski-Wende, J., Lacroix, A. Z., Anderson, G. L., ... Rossouw, J. E. (2013). Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporosis International*, 24(2), 567–580. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2224-2>
- 5- Tankó, L. B., Christiansen, C., Cox, D. A., Geiger, M. J., McNabb, M. A., & Cummings, S. R. (2005). Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 20(11), 1912–1920. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050711>
- 6- Saag, K. G., Petersen, J., Brandi, M. L., Karaplis, A. C., Lorentzon, M., Thomas, T., ... Grauer, A. (2017). Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 377(15), 1417–1427. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1708322>
- 7- Rutjes, A. W. S., Denton, D. A., Di Nisio, M., Chong, L. Y., Abraham, R. P., Al-Assaf, A. S., ... Mccleery, J. (2018, December 17). Vitamin and mineral supplementation for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in mid and late life. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011906.pub2>
- 8- Millen, A. E., Meyers, K. J., Liu, Z., Engelman, C. D., Wallace, R. B., LeBlanc, E. S., ... Mares, J. A. (2015). Association between vitamin D status and age-related

macular degeneration by genetic risk. *JAMA Ophthalmology*, 133(10), 1171–1179.
<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.2715>

9- Marjoribanks, J., Farquhar, C., Roberts, H., Lethaby, A., & Lee, J. (2017, January 17). Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004143.pub5>

10- Reding, K. W., Cheng, R. K., Vasbinder, A., Ray, R. M., Barac, A., Eaton, C. B., ... Anderson, G. (2022). Lifestyle and Cardiovascular Risk Factors Associated With Heart Failure Subtypes in Postmenopausal Breast Cancer Survivors. *JACC: CardioOncology*, 4(1), 53–65. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.099>

11- NCT01731340. (2012). A Study on the Impact of Calcium on Woman's Vascular Health. <https://ClinicalTrials.gov/Show/NCT01731340>. Retrieved from
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01538811/full>

12- Hsia, J., Heiss, G., Ren, H., Allison, M., Dolan, N. C., Greenland, P., ... Trevisan, M. (2007). Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*, 115(7), 846–854. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.673491>

13- Bolland, M. J., Grey, A., Avenell, A., Gamble, G. D., & Reid, I. R. (2011). Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: Reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*, 342(7804). <https://doi.org/10.1136/bmj.d2040>

14- Jiang, X., Nudy, M., Aragaki, A. K., Robbins, J. A., Manson, J. E., Stefanick, M. L., ... Schnatz, P. F. (2019). Women's Health Initiative clinical trials: Potential interactive effect of calcium and vitamin D supplementation with hormonal therapy on cardiovascular disease. *Menopause*, 26(8), 841–849.
<https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001360>

15- Manson, J. E., Allison, M. A., Carr, J. J., Langer, R. D., Cochrane, B. B., Hendrix, S. L., ... Thomas, A. M. (2010). Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery calcification in the Women's Health Initiative. *Menopause*, 17(4), 683–691.
<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181d683b5>

16- Rajpathak, S. N., Xue, X., Wassertheil-Smoller, S., Van Horn, L., Robinson, J. G., Liu, S., ... Rohan, T. E. (2010). Effect of 5 y of calcium plus vitamin D supplementation on change in circulating lipids: Results from the women's health

initiative. *American Journal of Clinical Nutrition*, 91(4), 894–899.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28579>

17- Schnatz, P. F., Jiang, X., Aragaki, A. K., Nudy, M., O'Sullivan, D. M., Williams, M., ... Robbins, J. (2017). Effects of Calcium, Vitamin D, and Hormone Therapy on Cardiovascular Disease Risk Factors in the Women's Health Initiative. In *Obstetrics and Gynecology* (Vol. 129, pp. 121–129). Lippincott Williams and Wilkins.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001774>

18 - Cormick, G., Ciapponi, A., Cafferata, M. L., Cormick, M. S., & Belizán, J. M. (2022, January 11). Calcium supplementation for prevention of primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010037.pub4>

19 - Mazzucchelli, R., Rodríguez-Martín, S., García-Vadillo, A., Crespí-Villarías, N., Gil, M., Rodríguez-Miguel, A., ... de Abajo, F. J. (2020). Risk of acute myocardial infarction among new users of bisphosphonates: a nested case–control study. *Osteoporosis International*, 31(12), 2403–2412.
<https://doi.org/10.1007/s00198-020-05538-2>

20 - Kirchmayer, U., Sorge, C., Sultana, J., Lapi, F., Onder, G., Agabiti, N., ... Davoli, M. (2019). Bisphosphonates and cardiovascular risk in elderly patients with previous cardiovascular disease: A population-based nested case-control study in Italy. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 10, 1–14.
<https://doi.org/10.1177/2042098619838138>

21 - Samelson, E. J., Miller, P. D., Christiansen, C., Daizadeh, N. S., Grazioplene, L., Anthony, M. S., ... Kiel, D. P. (2014). RANKL inhibition with denosumab does not influence 3-year progression of aortic calcification or incidence of adverse cardiovascular events in postmenopausal women with osteoporosis and high cardiovascular risk. *Journal of Bone and Mineral Research*, 29(2), 450–457.
<https://doi.org/10.1002/jbmr.2043>

22- Xia, J., Tu, W., Manson, J. A. E., Nan, H., Shadyab, A. H., Bea, J. W., ... Song, Y. (2020). Race-specific associations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with cardiometabolic biomarkers among US white and black postmenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 112(2), 257–267.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa121>

23 - Bjelakovic, G., Gluud, L. L., Nikolova, D., Whitfield, K., Wetterslev, J., Simonetti, R. G., ... Gluud, C. (2014, January 10). Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007470.pub3>

24- Sesso, H. D., Rist, P. M., Aragaki, A. K., Rautiainen, S., Johnson, L. G., Friedenberg, G., ... Stern, L. (2022). Multivitamins in the prevention of cancer and cardiovascular disease: The COcoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study (COSMOS) randomized clinical trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 115(6), 1501–1510. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac056>

25 - Avenell, A., Smith, T. O., Curtain, J. P., Mak, J. C., & Myint, P. K. (2016, November 30). Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in older people. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001880.pub6>

26- Moyer VA, Force U. Suplementos vitamínicos, minerais e multivitamínicos para a prevenção primária de doenças cardiovasculares e câncer: declaração de recomendação da Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA. *Ann Intern Med* . 2014; 160 (8):558–64.

27 - Cosman, F., Crittenden, D. B., Ferrari, S., Khan, A., Lane, N. E., Lippuner, K., ... Grauer, A. (2018). FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab. *Journal of Bone and Mineral Research*, 33(7), 1219–1226. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3427>