

U

LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Endocrinologia

Cardiopatia Isquémica e Osteoporose

Inês Maria Lopes Pestana

MARÇO'2017



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Endocrinologia

Cardiopatia Isquémica e Osteoporose

Inês Maria Lopes Pestana

Orientado por:

Dr^a Ana Paula Barbosa

MARÇO'2017

Resumo

A cardiopatia isquémica designa um grupo de síndromes fisiologicamente relacionados associados a isquémia do miocárdio. É a principal causa de morte e morbidade em ambos os sexos nos países ocidentais. Além dos factores de risco tradicionais, outros têm sido estudados e sugeridos. A dor pré-cordial é o sintoma mais característico, tendo diferentes características conforme se trate de angina estável, instável ou enfarte agudo do miocárdio. O diagnóstico baseia-se na história clínica, no exame objectivo e em exames complementares de diagnóstico, que podem incluir exames funcionais, exames anatómicos e, em casos específicos, a coronariografia. O tratamento inclui alterações no estilo de vida e fármacos para redução de sintomas anginosos e de eventos adversos. A revascularização pode ser percutânea por angioplastia ou cirúrgica através de bypass coronário, sendo aplicada apenas em casos específicos. Tem havido um investimento em terapias celulares que permitem alcançar reparação cardíaca.

A osteoporose é a doença óssea metabólica mais frequente, sendo caracterizada por baixa densidade óssea e deterioração da microarquitatura do tecido ósseo, resultando num aumento do risco de fracturas de fragilidade. Um baixo pico de massa óssea, a menopausa e o envelhecimento são dos factores mais relevantes na sua fisiopatologia. É geralmente uma doença silenciosa até que ocorra uma fractura de fragilidade, sendo a mais comum a vertebral, embora possa ocorrer também no fémur proximal, rádio distal e úmero proximal. O seu diagnóstico é realizado através da avaliação da DMO por DXA, cujos resultados são expressos através do T-score e do Z-score. O seu tratamento baseia-se em alterações de estilo de vida, que devem ser implementados o mais precocemente possível, e em fármacos que permitam diminuir a reabsorção óssea, aumentar a formação ou ambas. Novas opções terapêuticas encontram-se actualmente em investigação.

Apesar de anteriormente se considerar que estas patologias eram independentes, evidência recente tem demonstrado uma associação entre elas, uma vez que doentes com osteoporose têm maior probabilidade de ter doenças cardiovasculares e vice-versa. Ambas as patologias apresentam relação com a idade e partilham factores de risco como deficiência de estrogénios, diabetes mellitus, ingestão de álcool e tabagismo. Vários mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos para explicar esta ligação, como os que envolvem factores biológicos, disfunção endotelial, processo inflamatório e formação de produtos de oxidação lipídica. Tendo em conta esta associação, a avaliação cardiovascular de doentes com osteoporose e a realização de DXA em doentes com história de doença cardiovascular poderá trazer benefícios, embora tal ainda não tenha sido alvo de elaboração de normas de orientação clínica.

Palavras-chave: Cardiopatia Isquémica; Osteoporose

Abstract

Ischemic heart disease refers to a group of physiologically related syndromes associated with myocardial ischemia. It is the leading cause of death and morbidity in both sexes in Western countries. In addition to traditional risk factors, others have been studied and suggested. Precordial pain is the most characteristic symptom, having different characteristics if stable angina, unstable angina or acute myocardial infarction are present. Diagnosis is based on clinical history, physical examination, and diagnostic tests, which may include functional tests, anatomical tests and, in specific cases, coronary angiography. Treatment is based on lifestyle changes and drugs to reduce anginal symptoms and adverse events. Coronary revascularization includes percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting, and it is applied only in specific cases. There has been an investment in cell therapies that allow for heart repair.

Osteoporosis is the most frequent metabolic bone disease and is characterized by low bone density and deterioration of the microarchitecture of the bone tissue, resulting in an increased risk of frailty fractures. A low peak bone mass, menopause and aging are the most relevant factors in its pathophysiology. It is usually a silent disease until a frailty fracture occurs, with vertebral fracture being the most common, but fractures of the proximal femur, distal radius and proximal humerus can also occur. It is diagnosed by evaluating BMD with DXA and the results are expressed through T-score and Z-score. The treatment is based on lifestyle changes that should be implemented early in life and on drugs that can decrease bone resorption, increase bone formation or both. New therapeutic options are currently being studied.

Although these diseases were previously considered independent, recent evidence has shown an association between them, since patients with osteoporosis are more likely to have cardiovascular diseases and vice versa. Both diseases are age-related and share risk factors such as estrogen deprivation, diabetes mellitus, alcohol intake and smoking. Several pathophysiological mechanisms have been proposed to explain this connection, such as those involving biological factors, endothelial dysfunction, inflammatory process and oxidized lipids. Considering this, it may be beneficial to submit osteoporotic patients to a cardiovascular evaluation and patients with a history of cardiovascular disease to DXA, although there are still no guidelines available.

Keywords: Ischemic Heart Disease; Osteoporosis

Índice

Glossário	6
Introdução.....	7
Cardiopatia Isquémica	8
Definição	8
Fisiopatologia.....	8
Epidemiologia e Factores de Risco.....	8
Apresentação Clínica	9
Diagnóstico	9
Tratamento	10
Osteoporose.....	12
Definição	12
Epidemiologia, Fisiopatologia e Apresentação Clínica	12
Diagnóstico	14
Tratamento	14
Cardiopatia Isquémica e Osteoporose.....	16
Aterosclerose e calcificação vascular	16
Osteoprotegerina	17
Osteopontina	18
Esclerostina	18
Proteína de Matriz Gla e Vitamina K.....	19
Catepsina K.....	19
Factor de Crescimento Fibroblástico (FGF)-23 e Klotho	20
PTH	20
Homocisteína	21
Fetúina A.....	21
Disfunção endotelial	21
Processo inflamatório e Stress Oxidativo	22
Hormonas	23
Fluxo sanguíneo intra-ósseo.....	23
Fármacos	24
Conclusão.....	25
Agradecimentos.....	25
Referências Bibliográficas.....	26

Glossário

- DMO** - Densidade mineral óssea
- DXA** - Densitometria óssea de dupla energia
- FGF-23** - Factor de crescimento fibroblástico 23
- BMD** - Bone mineral density
- ECG** - Electrocardiograma
- SPECT** - Tomografia computadorizada por emissão de fotão único
- PET** - Tomografia por emissão de positrões
- CCTA** - Angiotomografia coronária
- CAC** - Cálcio arterial coronário
- IECAs** - Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina
- OMS** - Organização Mundial de Saúde
- PTH** - Hormona paratiroideia
- IGF-1** - Factor de crescimento semelhante à insulina tipo 1
- RANKL** - ligando para o receptor de ativação do fator nuclear kappa B
- LES** - Lúpus Eritematoso Sistémico
- AP** - Ântero-posterior
- SERM** - Modulador selectivo dos receptores de estrogénios
- EPC** - Células progenitoras endoteliais
- RANK** - Receptor de ativação do fator nuclear kappa B
- THS** - Terapia hormonal de substituição
- OPG** - Osteoprotegerina
- AVC** - Acidente vascular cerebral
- HDL** - Lipoproteína de alta densidade
- NO** - Óxido nítrico
- LDL** - Lipoproteína de baixa densidade

Introdução

A cardiopatia isquémica e a osteoporose são patologias relacionadas com a idade, cuja incidência tem vindo a aumentar, acompanhando o envelhecimento da população, sendo das principais causas de mortalidade e morbidade.¹⁻⁵

A cardiopatia isquémica designa um grupo de síndromes fisiologicamente relacionados que resultam da isquémia do miocárdio e é a principal causa de morte e morbidade em ambos os sexos nos países ocidentais.^{6,7}

A osteoporose é uma doença óssea caracterizada por baixa densidade óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, resultando num aumento do risco de fracturas de fragilidade.⁸⁻¹² A sua elevada prevalência, distribuição generalizada e impacto socioeconómico contribuem para que se torne num problema de saúde pública global.¹³

Estas duas patologias foram durante muito tempo consideradas independentes uma da outra. No entanto, evidência crescente tem demonstrado que poderá existir uma associação entre elas, embora a sua ligação não seja totalmente compreendida. Com a evolução do conhecimento, factores de risco e mecanismos fisiopatológicos comuns têm sido propostos.^{1-5,14}

Com este trabalho pretende-se não só a revisão bibliográfica destas duas patologias, abordando, em cada uma, a definição, fisiopatologia, epidemiologia, factores de risco, apresentação clínica, diagnóstico e tratamento, integrando conceitos teóricos e linhas actuais de recomendações, assim como uma revisão da associação entre estas duas condições e dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

Cardiopatia Isquémica

Definição

A cardiopatia isquémica designa um grupo de síndromes fisiologicamente relacionados que resultam da isquémia do miocárdio, que ocorre devido a alterações estruturais, funcionais ou ambas que afectam o fluxo sanguíneo nas artérias coronárias epicárdicas ou da microcirculação coronária.⁶

Fisiopatologia

A isquémia miocárdica resulta de um desequilíbrio entre o aporte e as necessidades de oxigénio e outros substratos pelo miocárdio.⁶ A maioria dos casos de isquémia, mais de 90%, estão associados a obstrução aterosclerótica.^{15,16} Outros factores podem contribuir para um agravamento da isquémia, como taquicardia, hipertrofia ventricular, hipoxémia ou esforço físico.¹⁷

O fluxo sanguíneo coronário também pode ser reduzido devido a trombos arteriais, embolia coronária, estenose de óstios coronários, arterite coronária e espasmos (Angina de Prinzmetal).¹⁸

A isquémia também pode resultar de constrição anormal ou falha da dilatação normal dos vasos coronários - disfunção microvascular, característica de doença arterial coronária numa proporção significativa de mulheres.¹⁹⁻²¹

Epidemiologia e Factores de Risco

A cardiopatia isquémica, nas suas várias formas, é a principal causa de morte e morbidade em ambos os sexos nos países ocidentais.⁷ São vários os factores de risco e marcadores associados a esta patologia, de acordo com o apresentado no quadro 1.^{7,18,21-25}

Quadro 1 - Factores e marcadores de risco		
Idade	Hiperlipidémia	Entidades causadoras de disfunção ovárica
Sexo (maior incidência em homens)	Diabetes Mellitus	Doenças auto-imunes
História Familiar	Álcool	Lisofosfolípidos bioactivos
Tabagismo	Factores genéticos	Níveis moderadamente aumentados de creatinina
Dieta	Factores de coagulação	Sinais de envelhecimento (cabelo grisalho, arco córneo, xantelasma, alopecia masculina e prega lobular diagonal)
Obesidade	Proteína C-reactiva	
Inactividade Física	Lipoproteína sérica (a)	
HTA sistólica e diastólica	Anti-inflamatórios não esteróides	

Apresentação Clínica

A dor anginosa caracteriza-se por sensação de peso, pressão, constrição e não propriamente dor franca, na região pré-cordial, podendo irradiar para os membros superiores, ombros, região interescapular, região dorsal, região epigástrica e mandíbula. Na angina estável, que ocorre devido a isquémica miocárdica transitória, a dor surge com a realização de esforços ou com as emoções, enquanto que dor que surge em repouso remete para angina instável ou enfarte agudo do miocárdio. O exame objectivo é muitas vezes normal em fases assintomáticas da doença. A palpação cardíaca pode revelar cardiomegália e contracção anormal do impulso cardíaco e a auscultação pode revelar sopros arteriais, S3 e S4.^{6,17}

Diagnóstico

O diagnóstico é feito com base na história clínica, no exame objectivo e em exames complementares de diagnóstico. Os primeiros exames a serem realizados perante uma dor torácica serão o ECG e a radiografia de tórax.⁶

Na maioria dos casos, os exames não invasivos, como prova de esforço, ecocardiograma de esforço ou de sobrecarga farmacológica, SPECT, PET, ressonância magnética cardíaca de perfusão em stress farmacológico^{26,27} e tomografia computadorizada de perfusão²¹, são a abordagem inicial apropriada.¹⁷ A prova de esforço deve ser o exame inicial em doentes com ECG basal normal, com dor pré-cordial e probabilidade moderada pré-teste. Em doentes incapacitados de realizar exercício, os exames podem ser realizados com sobrecarga farmacológica, por exemplo com adenosina ou dipiridamole.⁶

Em termos de exames anatómicos, a CCTA e a avaliação do score de CAC são relevantes para diagnóstico e prognóstico.²¹

A doença microvascular coronária pode ser avaliada através de doppler intravascular (fracção do fluxo de reserva coronária), PET, ecocardiografia com Doppler transtorácico e

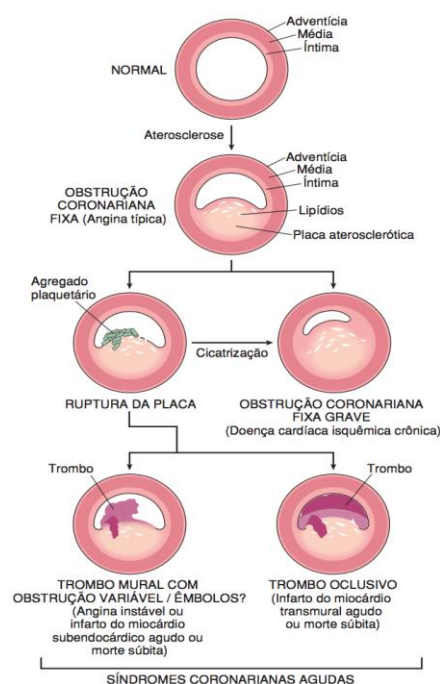


Fig.1 - Progressão sequencial das lesões na artéria coronária e a associação a várias síndromes coronárias agudas

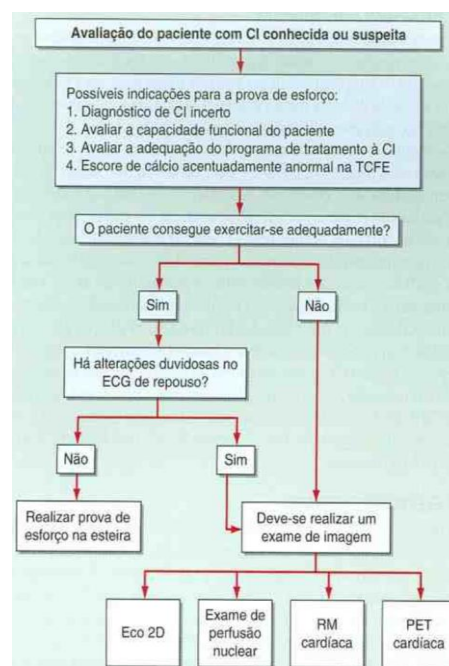


Fig.2 - Avaliação em caso de cardiopatia isquémica conhecida ou suspeita

ressonância magnética cardíaca. A disfunção endotelial, pode ser avaliada através da administração de acetilcolina intracoronariamente.²⁰

A coronariografia é o gold-standard no diagnóstico de cardiopatia isquêmica, mas, por ser um exame invasivo e dispendioso, apenas numa pequena porção dos casos é o procedimento inicial.²⁸

Tratamento

São de especial relevância as alterações do estilo de vida e o tratamento dos factores de risco, que incluem cessação tabágica, actividade física moderada regular, perda de peso, optimização de pressão arterial (níveis inferiores a 140/90 mmHg²²), controlo glicémico e lipídico.²¹

A primeira linha terapêutica inclui nitratos, beta-bloqueantes, IECAs e antagonistas dos canais de cálcio. Outras terapêuticas incluem derivados da xantina, como aminofilina, e ranolazina, um anti-anginoso derivado de piperazina.^{20,21}

Na disfunção microvascular, estão recomendados anti-anginosos tradicionais, IECAs ou estatinas, sendo o maior benefício conseguido quando estes últimos são combinados.²⁹

A aspirina e a terapêutica antiplaquetária dupla de longa duração apenas estão recomendadas após

eventos

coronários agudos, estando a última recomendada ainda após realização de intervenções coronárias percutâneas nos 12 meses anteriores.^{30,31}

A revascularização deve ser considerada nalguns casos, nomeadamente nas fases instáveis da doença³² ou quando os sintomas se mantêm apesar de terapêutica médica, e pode ser percutânea por angioplastia ou cirúrgica através de bypass coronário.²⁸ No caso de diabetes e doença complexa e difusa, o bypass coronário parece ser

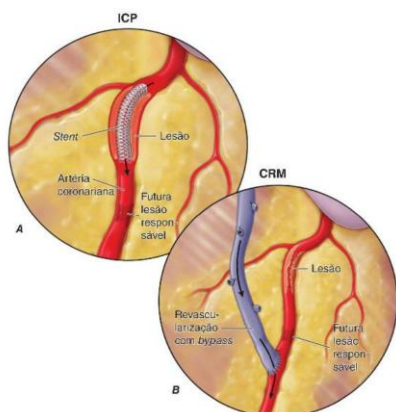


Fig.4 - Diferença na abordagem à lesão com intervenção coronária percutânea e cirurgia de revascularização do miocárdio

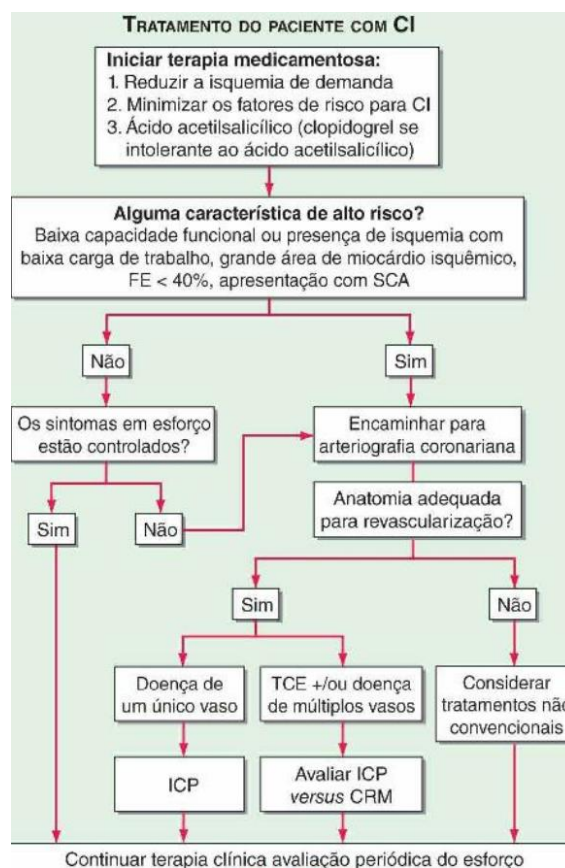


Fig.3 - Algoritmo para o tratamento da cardiopatia isquêmica

preferível.²⁸

As terapêuticas celulares podem influenciar a reparação e a reversão da condição subjacente. Enquanto que células estaminais da medula óssea parecem ter efeitos modestos e continuam sob investigação, tem havido um maior investimento na procura de terapias de nova geração capazes de alcançar uma reparação cardíaca mais robusta.^{33,34}

Osteoporose

Definição

Osteoporose é uma doença esquelética complexa, sistémica, crónica e progressiva, caracterizada por baixa densidade óssea e por deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, o que leva ao aumento da fragilidade óssea e, conseqüentemente, do risco de fracturas.⁸⁻¹²

A OMS define osteoporose como um nível de DMO igual ou superior a 2.5 desvios padrão abaixo da média para adultos jovens saudáveis do sexo feminino (T-score), enquanto valores entre -1 e -2,5 são considerados massa óssea reduzida.³⁵

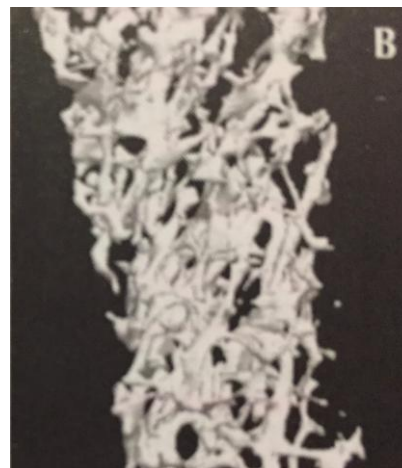


Fig.5 - Imagem de osso de microtomografia computadorizada (micro-TC) de um doente com osteoporose

Epidemiologia, Fisiopatologia e Apresentação Clínica

A osteoporose é a doença metabólica do osso mais frequente³⁶ e a sua incidência continua a aumentar a nível mundial em proporções epidémicas.³⁷

É caracterizada pelo compromisso da resistência óssea, que depende de duas propriedades: densidade e a qualidade ósseas.^{10,36,38}

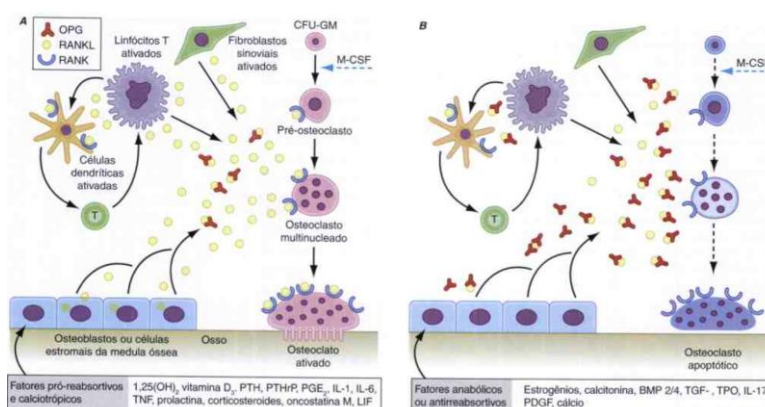


Fig.6 - Controlo hormonal da reabsorção óssea

A remodelação óssea envolve osteoblastos e osteoclastos, sendo regulada tanto por hormonas sistémicas (PTH, estrogénios, vitamina D, testosterona, IGF-1, glucocorticóides, hormona tiroideia) como por reguladores locais (citocinas, prostaglandinas, osteoprotegerina, RANKL) e deficiências ou alterações nestes factores podem modificar a remodelação óssea.^{9,10,36}

O desequilíbrio entre a reabsorção e a formação ósseas verifica-se sobretudo em associação com a menopausa (privação de estrogénios) e o envelhecimento.³⁶ Outros factores podem interferir directamente com a DMO ou aumentar o risco de fractura de forma independente, nomeadamente os apresentados no quadro 2.^{1,9-11,38}

Quadro 2 - Factores que podem interferir directamente com a DMO ou aumentar o risco de fractura de forma independente	
Antecedentes pessoais e familiares de fractura	Fármacos (glucocorticóides, anti-estrogénios, antiepilépticos, anti-diabéticos)
Ingestão insuficiente de cálcio e défice de vitamina D (desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário)	Patologias endócrinas (hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipogonadismo, diabetes mellitus)
Ingestão excessiva de cafeína e bebidas gaseificadas	Patologias reumatológicas (LES, Artrite Reumatóide)
Inactividade física	Patologias neurológicas (lesão da medula espinhal)
Baixo IMC	Patologias hematológicas (miolema múltiplo),
Tabagismo	Patologias malabsortivas (doença celíaca, doença inflamatória intestinal)
Consumo de álcool	Transplante

Factores relacionados com a predisposição para quedas e o próprio mecanismo da queda também influenciam o risco de fractura.³⁶

A osteoporose é geralmente uma doença silenciosa até que ocorra uma fractura de fragilidade. A manifestação clínica mais comum é a fractura vertebral, a maior parte destas assintomática, diagnosticada como um achado incidental em raio-x.⁸ Também o fémur proximal, o rádio distal (Colles) e o úmero proximal são locais comuns de fracturas de fragilidade, sendo estas mais influenciadas pela frequência e direcção das quedas.^{8,10,37}

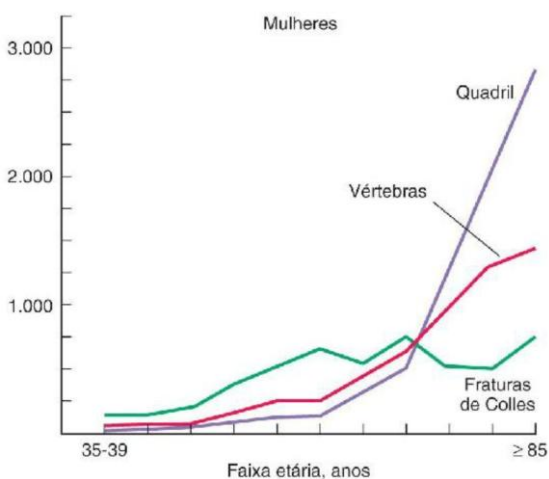


Fig.8 - Epidemiologia das fracturas vertebrais, da anca e de Colles com a idade

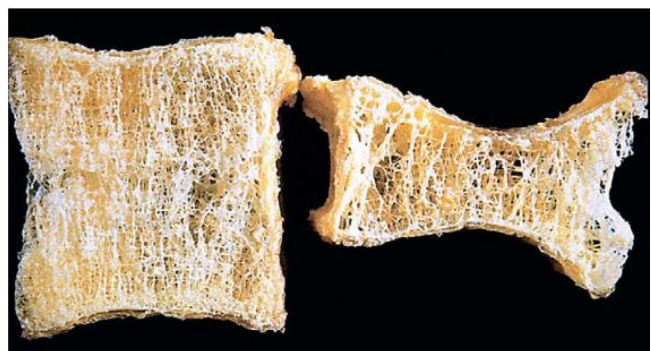


Fig.9 - Corpo vertebral osteoporótico (direita) encurtado por fracturas de compressão, comparado com um corpo vertebral normal

Diagnóstico

A DMO é geralmente avaliada clinicamente por DXA.³⁸ Os locais avaliados são a coluna lombar em AP, o colo do fémur e/ou o fémur total e o antebraço.¹¹ Os resultados da DXA são apresentados em valores absolutos (g/cm²) e através de dois scores: T-score (compara a DMO individual com o valor médio de indivíduos jovens normais e deve ser reservado para o diagnóstico de mulheres na pós-menopausa e homens com 50 anos ou mais³⁵) e Z-score (compara a DMO individual com a DMO esperada para a idade e para o sexo)³⁶ A DXA está indicada em mulheres com ≥ 65 anos e homens com ≥ 70 anos; em mulheres pós-menopausa com menos de 65 anos, mulheres na menopausa e homens entre os 50-69 anos, quando estão presentes factores de risco para fractura.³⁶

A compreensão de factores de risco para osteoporose, permitiu a criação da ferramenta FRAX, que permite obter informação sobre a probabilidade de fractura osteoporótica nos próximos 10 anos.⁹

Alguns especialistas sugerem que marcadores séricos e urinários de remodelação óssea, como é o caso de fosfatase alcalina óssea (actividade osteoblástica) e N-telopeptídeo urinário (actividade osteoclástica) podem ser úteis,³⁹ mas ainda não está recomendada a sua utilização na prática clínica.³⁶

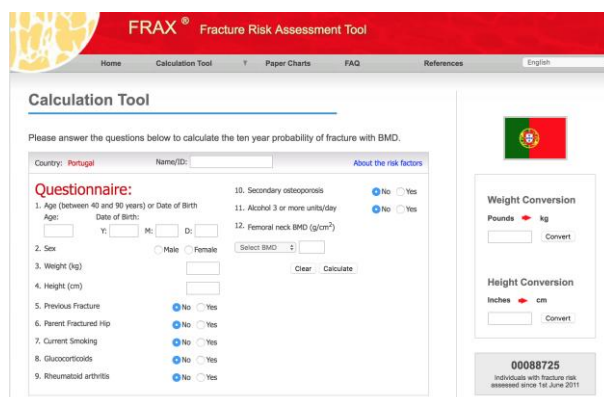


Fig.10 - Ferramenta FRAX

Tratamento

É importante considerar não só a abordagem farmacológica, como também a não farmacológica, que inclui ingestão adequada de cálcio e vitamina D, a prática de exercício físico em carga (mais efectivos que caminhada⁴⁰) e exercício para treino do equilíbrio e postura, cessação tabágica e ingestão moderada de álcool, limitação do risco de quedas e o uso de técnicas próprias para levantamento de pesos.³⁸

No período pós-menopausa pode ser adequada a suplementação de cálcio³⁶ e vitamina D.¹⁰

A utilização de doses farmacológicas de estrogénios em mulheres na pós-menopausa tem vindo a diminuir devido a preocupações quanto aos seus efeitos adversos não-esqueléticos. Opções terapêuticas incluem: raloxifeno, um SERM recomendado na pós-menopausa que reduz a reabsorção óssea e também o risco de neoplasia da mama e útero;³⁶ ranelato de estrôncio, que reduz a reabsorção e aumenta a formação óssea;³⁶ bisfosfonatos, anti-reabsorventes de 1ª linha,

administrados por via oral ou intravenosa;⁴¹ denosumab, anticorpo monoclonal para o RANKL;¹⁰ análogos da paratormona, como teriparatide, aumentam a formação e a massa óssea sem causar hipercalcémia.⁴² O tratamento sequencial de teriparatide com bisfosfonatos em doentes de muito alto risco parece trazer benefícios.³⁶

Alguns fármacos encontram-se actualmente em ensaios clínicos, nomeadamente inibidores da catepsina K, uma protease de cisteína lisossomal expressa em osteoclastos, mediadora da reabsorção óssea, e anticorpos para esclerostina, um antagonista da sinalização Wnt, que estimulam a formação óssea, suprimindo a reabsorção.³⁸

Cardiopatia Isquémica e Osteoporose

A osteoporose e as doenças cardiovasculares são duas patologias relacionadas com a idade, comuns na população e que estão associadas a morbidade e mortalidade significativas.

Tradicionalmente, estas doenças eram consideradas independentes e a sua associação subestimada. Contudo, recentemente, tem vindo a aumentar a evidência de uma relação entre doença arterial coronária e osteoporose, sendo que doentes com osteoporose têm maior probabilidade de ter doenças cardiovasculares e vice-versa. Pensa-se que ambas as doenças possam estar concomitantemente presentes devido a processos relacionados com a idade, mas o elo de ligação entre estas duas patologias não é conhecido.¹⁻⁵ Por outro lado, outros estudos disponíveis relatam a inexistência de associação entre doenças cardiovasculares e osteoporose.^{1,3}

As doenças cardiovasculares e a osteoporose partilham alguns factores de risco nomeadamente privação de estrogénios nas mulheres, inactividade física, défice de vitaminas D e K, hipertensão, diabetes mellitus, ingestão de álcool, tabagismo e mecanismos fisiopatológicos, como aumento de hormona paratiroideia, produtos de oxidação dos lípidos e desenvolvimento de processo inflamatório.^{1,3,4} No entanto, em muitos estudos epidemiológicos, verificou-se associação entre osteoporose e doença cardiovascular mesmo após ajustamento para alguns destes factores de risco.^{4,3} Um estudo verificou que doentes com doença cardiovascular coronária que não apresentam factores de risco cardiovasculares apresentam níveis mais reduzidos de biomarcadores inflamatórios e um melhor perfil de metabolismo mineral do que os que tinham esses factores de risco, o que poderá ser associado a melhor prognóstico.¹⁴ Foi também relatado num estudo uma relação significativa entre doença arterial coronária e osteoporose em doentes em que não existia uma relação significativa entre idade e factores de risco, tendo-se também verificado que, de acordo com o score Gensini (avalia a gravidade de doença arterial coronária), à medida que a gravidade da doença arterial coronária aumentava, os níveis de densidade mineral óssea decresciam.³ Pelo contrário, noutra estudo verificou-se que, além do risco de doença arterial coronária e osteoporose ser mais elevado com a idade, os valores de densidade mineral óssea femorais e vertebrais não sofriam alteração com a presença ou ausência de doença arterial coronária e que a gravidade desta não apresentava relação com os valores de DMO.¹

Aterosclerose e calcificação vascular

Evidência crescente sugere uma ligação entre aterosclerose de artérias coronárias e calcificação a osteoporose nas mulheres.^{1-3,5} Dados recolhidos até ao momento evidenciam que a calcificação vascular (reconhecido preditor adverso de morbidade e mortalidade cardiovascular) é

o evento central na relação entre perda óssea e risco cardiovascular. A ligação entre osteoporose e calcificação vascular depende do leito vascular, sendo a associação mais forte para a aorta.⁴⁴ A calcificação aórtica parece prever perda óssea e fracturas e a reabsorção óssea parece ser indicativa de calcificação aórtica, sugerindo uma relação bi-direccional entre estes dois sistemas.^{1,4,5} Segundo Bakhireva et al. (2008) uma densidade mineral óssea aumentada está associada a menor risco de calcificação coronária.¹ Um estudo verificou que a perda de massa óssea estava significativamente associada a CAC mais elevado no follow-up apenas em mulheres após o ajustamento para múltiplos factores, o que parece sugerir que o défice de estradiol endógeno pode ser a base de ambos os processos e ser um factor de risco comum.⁴

Células do músculo liso vascular podem diferenciar-se localmente em células semelhantes a osteoblastos e produzir factores que podem promover ou inibir a mineralização e incorporar cálcio e fósforo levando à formação de cristais de hidroxiapatite.⁴⁴ Um outro potencial mecanismo tem por base o facto das EPC presentes na medula poderem ser mobilizadas em resposta a um insulto vascular. Evidência sugere que pode existir uma sobreposição entre as células progenitores de células endoteliais e osteoblásticas. Estudos demonstram que EPC podem diferenciar-se em células osteoblásticas, apoiando, assim, a noção de que estas células podem ter um papel na calcificação vascular. Também foi relatado um grande número de EPC que expressavam osteocalcina em doentes com aterosclerose coronária precoce ao contrário do que ocorria em doentes com artérias coronárias normais. O aumento do número destas células com osteocalcina pode contribuir para iniciação de aterosclerose, especialmente através de calcificação vascular.²

Osteoprotegerina

Não só a hidroxiapatite, o componente mineral ósseo principal, pode ser encontrado em depósitos das placas, como evidência genética reportou a presença de proteínas de matriz óssea como proteína Gla, proteína morfogénica do osso-2, osteopontina, osteoprotegerina, osteocalcina e colagénio em placas calcificadas.^{3,45,46}

Tem sido reportada uma correlação negativa entre DMO e níveis séricos de osteoprotegerina (inibidor natural da via RANK-RANKL, responsável por estimulação osteoclástica, inibindo a reabsorção óssea) em mulheres na pós-menopausa sem THS, embora o mesmo não se tenha verificado para homens, mulheres pré-menopausa e pós-menopausa em THS. Investigações têm documentado níveis aumentados de osteoprotegerina e RANKL (que provavelmente também regulam as células calcificantes semelhantes a osteoblastos⁴⁵) na aterogénese e perda óssea.¹ Além disso, uma elevada expressão de OPG/RANKL/RANK foi encontrada em material trombótico do local de ruptura da placa em enfarte agudo do miocárdio, demonstrando um potencial papel na

instabilidade de placa.⁴⁷ A elevação dos níveis de osteoprotegerina sérica está associada a presença e gravidade da doença arterial coronária, espessamento das camadas íntima e média da carótida, rigidez arterial e factores de risco cardiovasculares, como hipertensão, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia e síndrome metabólico, estando, portanto, associada a doença arterial coronária estável, síndrome coronário agudo, doença cerebrovascular e mortalidade cardiovascular em humanos. Assim, este factor molecular poderá ter potencial como marcador de doença vascular.^{44,45} Alguma evidência experimental demonstrou um potencial efeito protector da osteoprotegerina para a aterosclerose, propondo que a elevação dos seus níveis se trate de uma resposta compensatória para tentar neutralizar a interacção RANK-RANKL e, assim, prevenir lesões vasculares. Inversamente, evidência *in vitro* sugere um papel patogénico da osteoprotegerina na aterosclerose, através da promoção de resposta inflamatória celular, metaloproteinases de matriz ou actividade protrombótica.^{1,44} Tratamentos como azelnidipina combinada com olmesartan podem modular os níveis de osteoprotegerina, enquanto que, no que diz respeito às estatinas, os resultados são diversos, sendo que sinvastatina e atorvastatina reduzem a sua concentração e pravastatina e lovastatina aumentam-na.⁴⁴

Osteopontina

Elevados níveis de osteopontina estão associados a fracturas vertebrais, remodelação óssea e baixa DMO na osteoporose pós-menopausa. A osteopontina apresenta também efeitos pró-inflamatórios, contribuindo para a carga cardiovascular e remodelação do ventrículo esquerdo⁴⁴, e parece ter também um papel na patogénese da resistência a insulina e diabetes mellitus tipo 2.⁴⁸ Foi demonstrado que os seus níveis circulantes estão independentemente associados à presença e severidade de doença arterial coronária e rigidez arterial.⁴⁹ A osteopontina tem também uma função na prevenção da formação de cristais minerais e no crescimento dos já existentes, ligando-se à superfície dos mesmos, inibindo a mineralização e calcificação vascular em modelos *in vitro*.⁵⁰ Estes efeitos biológicos contraditórios são possíveis de acordo com a modificação pós-translacional da molécula, uma vez que é necessária a sua fosforilação para manter a protecção contra calcificação, pelo que poderão ser desenvolvidas estratégias terapêuticas dirigidas a este alvo.⁴⁴

Esclerostina

Num estudo recente, verificou-se que níveis séricos de esclerostina, um inibidor da sinalização Wnt (estimula actividade osteoblástica), correlacionaram-se positivamente com níveis de DMO, não se tendo verificado associação significativa com placa aterosclerótica calcificada, excepto na artéria carótida em homens. Níveis séricos aumentados de esclerostina podem indicar

uma diminuição da sua ligação óssea e diminuição da inibição da via Wnt, levando potencialmente a aumentos de massa e densidade ósseas. A inexistência de uma associação forte entre esclerostina e calcificação vascular no estudo sugere que este pode não ser um factor envolvido na associação entre DMO e calcificação vascular independentes da idade.⁵¹ A esclerostina é um marcador de mortalidade cardiovascular em doentes em hemodiálise.⁵²

Proteína de Matriz Gla e Vitamina K

A proteína de matriz Gla é expressa em níveis elevados nas células de músculo liso e limita a deposição de fosfato de cálcio, tendo um potente efeito inibidor na mineralização vascular.⁴⁴ Tem sido feita associação entre polimorfismos no gene da proteína Gla e diminuição na DMO e progressão de calcificações vasculares, especialmente em homens.⁵³ Tanto a proteína Gla como a osteocalcina são proteínas dependentes da vitamina K e, em mulheres pós-menopausa com calcificações vasculares e valores baixos de DMO, foram encontrados baixos valores desta vitamina.⁴⁶ Em caso de doenças e processos inflamatórios com um balanço a favor da calcificação, é necessária a produção de uma grande quantidade de proteína Gla para contrabalançar, o que aumenta a necessidade de vitamina K.⁴⁴ Assim, a varfarina, antagonista da vitamina K usada clinicamente como anticoagulante oral, poderá promover a calcificação.⁵⁴ A ingestão insuficiente de Vitamina K foi relacionada com baixa DMO⁵⁵ e risco aumentado de fractura osteoporótica,⁵⁶ tendo sido também associada ao aumento de calcificação aterosclerótica em mulheres na pós-menopausa.⁵⁷

Catepsina K

Evidência crescente sugere que a Catepsina K, além da sua função na reabsorção óssea, possa ter um papel na calcificação ectópica.⁵⁸ Apesar de alguma evidência demonstrar a sua presença na calcificação arterial precoce, evidência contraditória demonstra que o mRNA de Catepsina K bem como os níveis proteicos surgem mais elevados em placas ateroscleróticas estáveis avançadas. Também a sua localização varia conforme o desenvolvimento da aterosclerose, sendo que precocemente se encontra sobretudo nas células do músculo liso vascular da íntima e média enquanto que em placas avançadas se encontra nas células espumosas de macrófagos (mediando também a degradação de placas ateroscleróticas por estas células) e células do músculo liso vascular da capa fibrosa.⁴⁴ Os níveis de Catepsina K parecem ser um preditor independente de doença arterial coronária e uma elevação mais marcada dos seus níveis foi observada em doentes com síndromes coronários agudos em comparação com os que apresentam doenças estáveis.⁵⁹ Além disso, a Catepsina K pode ter um papel na obesidade, promovendo a diferenciação de adipócitos⁶⁰

Tendo em conta esta associação, inibidores da catepsinas K podem ser importantes no contexto de doença cardiovascular.⁴⁴

Factor de Crescimento Fibroblástico (FGF)-23 e Klotho

O Factor de Crescimento Fibroblástico (FGF)-23 é uma proteína secretada no plasma pelas células ósseas, sobretudo osteócitos, com efeitos sobretudo no rim e glândula paratiroideia, contribuindo para regular os níveis plasmáticos de fósforo e calcitriol e tem um co-receptor, klotho, cuja produção é estimulada pelo calcitriol.⁶¹ O FGF-23 é libertado em resposta a níveis elevados de fosfato e os seus níveis aumentam logo nas fases iniciais de doença renal crónica.⁶² Apesar dos efeitos de FGF-23 no metabolismo mineral e no rim dependerem da presença de klotho, alguns efeitos no sistema cardiovascular são independentes deste, existindo evidência de que o FGF-23 poderá induzir hipertrofia dos miócitos, promovendo hipertrofia ventricular esquerda.^{63,64} Apesar do klotho não ser expresso no miocárdio, é expresso na parede arterial⁶³ e, em modelos animais, o seu défice, que pode advir de insuficiência renal, induz transformação de células endoteliais em células semelhantes a osteoblastos, que iniciam mineralização. A sua sobreexpressão inibe a calcificação vascular.⁴⁵ Estudos demonstraram uma associação positiva entre os níveis de FGF-23 e o risco de enfarte do miocárdio e AVC hemorrágico.⁶⁵ Elevados níveis de FGF-23 e fosfato podem contribuir independentemente e aditivamente para eventos cardiovasculares.⁴⁴ Em duas populações de idosos, foi também demonstrada uma relação entre FGF-23 e risco de síndrome metabólica e factores metabólicos que aumentam o risco cardiovascular, incluindo uma relação negativa com HDL e positiva com triglicéridos, índice de massa corporal, relação cintura/anca e gordura visceral.⁶⁶ Níveis elevados de FGF-23 também poderão estar associados a osteoporose, tendo um estudo demonstrado um aumento do risco de fractura global, assim como de fractura vertebral em homens idosos.⁶⁷ Em doentes com doença renal crónica, a combinação de hiperfosfatémia e hipercalcémia, hiperparatiroidismo, níveis reduzidos de inibidores de calcificação e coexistência de hipertensão e aterosclerose propiciam o ambiente adequado para a calcificação vascular e osteoporose. Em especial, a elevação do fósforo inorgânico parece ser importante no desenvolvimento de calcificação vascular, estimulando directamente alterações fenotípicas de células de músculo liso.⁶⁸

PTH

A diminuição da função renal e a deficiência de vitamina D (associada ao aumento da incidência de doença cardiovascular⁴³) associadas à idade podem levar ao desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário, tendo a PTH efeitos vasculares, além de efeitos ósseos.⁴⁵ Um estudo com doentes com hiperparatiroidismo primário revelou uma elevada prevalência de

hipertensão e aumentos na morbidade e mortalidade cardiovascular.⁶⁹ No entanto, o papel da PTH é complexo, uma vez que, apesar de elevados níveis de PTH estarem associados a rigidez aórtica e calcificação vascular, o fragmento 1-34 da PTH pode inibir calcificação vascular.⁴⁴ Polimorfismos do receptor da vitamina D também têm sido sugeridos como factores contribuintes de risco para osteoporose e doença cardiovascular.⁴³

Homocisteína

Níveis elevados de homocisteína podem resultar de factores genéticos ou nutricionais e podem contribuir para aterosclerose e osteoporose. Relatou-se que a homocisteína aumenta a proliferação de células do músculo liso vascular, inibe a regeneração de células endoteliais e aumenta a oxidação de lípidos.⁷⁰ Além disso, níveis elevados de homocisteína também foram associados a fracturas osteoporóticas e a DMO reduzida, limitando também a mineralização óssea.

43

Fetúina A

A fetúina A é uma glicoproteína produzida pelo fígado com efeitos sistémicos,⁴⁴ sendo um inibidor circulante de calcificação.⁷¹ A nível molecular, a fetúina A parece inibir a calcificação através da sua capacidade de se ligar a cristais de fosfato de cálcio em fase inicial e inibir o seu crescimento e deposição mineral, mas não tem influência após a sua formação.^{71,72} A fetúina A circulante está directamente relacionada com a massa óssea e biomarcadores de formação óssea e inversamente relacionada com biomarcadores de reabsorção óssea.⁴⁴ Baixos níveis séricos de fetúina A estão associados a calcificação vascular, rigidez arterial e risco aumentado de eventos cardiovasculares e mortalidade.^{44,71} Além disso, níveis aumentados ocorrem em doentes com calcifilaxia, talvez como tentativa de manutenção de homeostase do cálcio.⁷¹ Verificou-se que, em comparação com controlo, o tratamento com sinvastatina durante 6 meses reduziu ainda mais os níveis de Fetúina A.⁷³ Em modelos experimentais de ratos urémicos, uma dieta pobre em proteínas (incluindo baixo fosfato), também reduziu os níveis de fetúina A e aumentou os precipitados de fosfato de cálcio sérico.⁷⁴ Por outro lado, a administração de alfacalcidol, análogo da vitamina D, poderá aumentar os níveis de Fetúina A em doentes em hemodiálise.⁷⁵ Também a suplementação com ácidos-gordos ómega 3 parece aumentar os níveis, provavelmente por activação da vitamina D.⁷⁶

Disfunção endotelial

A disfunção endotelial está presente precocemente na aterosclerose (pensa-se ser um primeiro passo obrigatório para o seu desenvolvimento) e doença arterial coronária e pode ter

também importância no metabolismo ósseo, tendo em conta o íntimo contacto com células endoteliais.² Esta ligação foi anteriormente estudada por Sanada et al. que verificou que mulheres na pós-menopausa com DMO baixa apresentam função endotelial alterada nas artérias de resistência do antebraço.⁷⁷ Um tónus vascular adequado é mantido pela libertação contínua de baixos níveis de NO.⁷⁸ O NO pode ser um interveniente na ligação entre aterosclerose e osteoporose, uma vez que, em elevadas concentrações, pode inibir a proliferação de osteoclastos e reabsorção óssea e estimular ou inibir reabsorção óssea dependendo da estimulação por citocinas. O mononitrato de isossorbido está associado a níveis urinários reduzidos de N-telopeptídeo e níveis aumentados de fosfatase alcalina corroborando o papel do óxido nítrico como mediador de formação óssea. Na disfunção endotelial podem ocorrer também alterações no óxido nítrico que limitam o seu papel benéfico a nível ósseo.²

Processo inflamatório e Stress Oxidativo

Um componente inflamatório também pode contribuir para a fisiopatologia do processo.^{2,5} Doentes com disfunção endotelial têm níveis mais elevados de citocinas inflamatórias que atraem EPC para áreas isquémicas do miocárdio, alterando a reparação do endotélio.² Além disso, níveis séricos mais elevados de proteína C-reativa e de citocinas inflamatórias IL-6 e TNF α estão associados a maior gravidade de aterosclerose, podendo estas citocinas recrutar macrófagos e monócitos que se diferenciam em células osteogénicas capazes de formar calcificações.^{78,79} Estas citocinas aumentam após a menopausa, sendo também potentes estimuladores de reabsorção óssea e os seus efeitos podem justificar o porquê de doenças como artrite reumatóide e LES serem factores de risco tanto para osteoporose como para doenças cardiovasculares.^{45,78,79}

O stress oxidativo também tem sido associado com calcificação vascular grave e menor rigidez óssea.⁵ O stress oxidativo aumenta com a idade e leva à formação de produtos de oxidação de lípidos, que, a nível ósseo, induzem diferenciação de osteoclastos e inibem a de osteoblastos mas, a nível da placa de ateroma, induzem a diferenciação de osteoblastos. Isto sugere que a acumulação de lípidos oxidados no espaço subendotelial arterial promove a

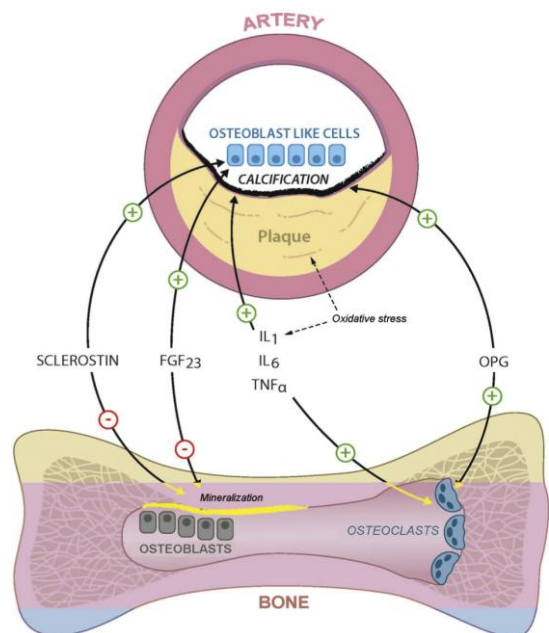


Fig.11 - Citocinas e factores de crescimento envolvidos na remodelação óssea e na formação da placa vascular calcificada

calcificação arterial e a acumulação no espaço subendotelial dos osteons pode inibir a mineralização óssea.^{80,81} Além disso, os lípidos podem actuar indirectamente através da promoção de aterosclerose que, como é referido posteriormente, pode afectar o metabolismo ósseo local.⁷⁸ Num grupo de mulheres na pós-menopausa, os níveis plasmáticos de LDL e HDL foram, respectivamente, negativamente e positivamente relacionados com DMO.⁸² Evidência sugere que o uso de estatinas está relacionado com DMO mais elevada e reduz o risco de fractura.^{83,84}

Hormonas

No que diz respeito a hormonas, os estrogénios podem inibir a calcificação através da modulação da via do RANK-RANKL.⁸⁵ O estradiol previne disfunção endotelial ao aumentar a proliferação de células endoteliais, regulando a produção de factores derivados do endotélio como NO e diminuindo a expressão de moléculas de adesão dos leucócitos. Inibe ainda a proliferação e migração de células de músculo liso e melhora o perfil lipídico.⁸⁶ Os androgénios também parecem ter efeito vascular e ósseo, existindo uma correlação positiva entre os níveis de testosterona e densidade óssea em homens e mulheres. Além disso, também foram relacionados com factores de risco cardiovasculares em homens e mulheres na perimenopausa e com aterosclerose aórtica em homens.⁴³ A leptina promoveu a diferenciação osteoblástica e a calcificação vascular através da mediação do RANKL em células do músculo liso vascular em ratos fêmea.⁸⁷ A adiponectina reduz os processos de calcificação vascular através de múltiplas acções, nomeadamente atenuação da diferenciação osteoblástica de células do músculo liso vascular.^{44,88}

Fluxo sanguíneo intra-ósseo

A reabsorção óssea está directamente relacionada com o fluxo sanguíneo intra-ósseo e a angiogénese óssea acompanha a formação óssea e reparação de fracturas.⁴⁵ Assim, a aterosclerose (que pode surgir em arteríolas intraósseas) tem sido sugerida como causa de osteoporose por diminuição do fluxo sanguíneo nas extremidades inferiores e alteração da vascularização intra-óssea, originando alterações no metabolismo ósseo da anca,^{3,5,45} tendo-se verificado que, em doentes com hipertensão, o dano na parede vascular era maior.⁸⁹ Doença vascular assimétrica nos membros inferiores está relacionada com perda óssea assimétrica, sendo esta de maior gravidade na anca e extremidade inferior afectada pela aterosclerose.⁹⁰

Tendo em conta que doença arterial coronária e osteoporose partilham factores de risco moleculares, uma associação entre scores de DMO e scores de cálcio coronário parece ser relevante mesmo antes do envolvimento dos vasos se tornar detectável angiograficamente.¹

Fármacos

Apesar de existirem alguns estudos que relatam que um consumo mais elevado de cálcio está associado a uma mortalidade diminuída por cardiopatia isquémica em mulheres pós-menopausa, estudos mais recentes, incluindo um ensaio clínico controlado randomizado da Nova Zelândia, relataram um efeito prejudicial da suplementação de cálcio nos eventos vasculares em mulheres pós-menopausa saudáveis, embora se desconheça o efeito dose-resposta da suplementação na morbidade por doença cardíaca coronária. Estes possíveis efeitos prejudiciais devem ser balanceados com os possíveis efeitos benéficos do cálcio a nível ósseo, especialmente em mulheres mais velhas.⁹¹

Igualmente, apesar de estudos anteriores relatarem potenciais benefícios anti-aterogénicos de bisfosfonatos contendo nitrogénio em doentes com osteoporose, um estudo recente revelou que estes não só não têm benefícios cardiovasculares, como poderão aumentar a incidência de hipertensão arterial, fibrilhação auricular, AVC e insuficiência cardíaca congestiva e, por isso, os riscos e os benefícios na redução de fracturas devem ser considerados.⁹²

Os glucocorticóides têm sido associados a osteoporose, sendo um factor de risco para esta patologia. Contudo, evidência tem demonstrado que, em células vasculares, os glucocorticóides medeiam diferenciação osteoblástica e, assim, promovem calcificação ectópica.⁷¹

São necessários mais estudos que permitam um esclarecimento sobre a existência da associação entre cardiopatia isquémica e osteoporose e, caso esta esteja presente, uma maior compreensão dos factores e processos fisiopatológicos que as ligam.

É importante relevar que a prevenção é a forma mais efectiva de contrariar a elevada prevalência tanto de doenças cardiovasculares, como de osteoporose, e que esta não se deve centrar apenas nas populações mais idosas, mas também nas gerações mais novas. Isto toma especial importância se considerarmos que as doenças cardiovasculares se iniciam cedo na vida do indivíduo e progridem com o avanço da idade e que muitas crianças e adolescentes apresentam múltiplos factores de risco. De igual modo, a infância e a adolescência são períodos importantes para o desenvolvimento de saúde óssea, sendo que 90% da massa óssea adulta se encontra acumulada no final da adolescência. Algumas intervenções, como cessação tabágica e actividade física com pesos, podem ter efeitos benéficos em ambas as patologias. É, no entanto, importante não esquecer que a redução do risco para uma das patologias pode predispor para um aumento do risco da outra. Com este conhecimento, é possível desenvolver estratégias efectivas que diminuam o risco, considerando simultaneamente as limitações específicas de cada condição crónica.⁷⁸

Conclusão

A cardiopatia isquémica e a osteoporose são patologias muito prevalentes na população, de incidência crescente e que estão associadas a grande morbidade e mortalidade e, conseqüentemente, a um grande impacto económico.

Apesar da maior compreensão de mecanismos fisiopatológicos e dos avanços e optimização diagnóstica e terapêutica, é essencial procurar promover a prevenção e o controlo dos factores de risco de forma intensiva e o mais precocemente possível, quer através de modificações de estilo de vida, quer através de terapêutica farmacológica, tendo em conta a importância destas patologias no panorama da saúde. É também de salientar a importância que deve ser dada aos sintomas e antecedentes, sobretudo pessoais, de modo a que estas patologias possam ser diagnosticadas precocemente e tratadas de modo adequado em todos os doentes, evitando desigualdades na saúde.

Tanto em relação à cardiopatia isquémica, como em relação à osteoporose, está a ser investido um grande esforço e empenho no sentido de desenvolver terapias de nova geração, criando a possibilidade de novos alvos e de uma maior oferta terapêutica.

Estudos recentes têm demonstrado evidência de uma relação entre doença arterial coronária e osteoporose, embora a elevada frequência de ambas as patologias, a sua relação com o avanço da idade e os factores de risco comuns possam constituir obstáculos à demonstração de relações causais.⁴⁶ Doentes com osteoporose têm maior probabilidade de ter doenças cardiovasculares e o contrário também se verifica. Têm sido sugeridos alguns mecanismos fisiopatológicos para explicar esta associação, nomeadamente disfunção endotelial, processo inflamatório, formação de produtos de oxidação lipídica e mecanismos que envolvem factores biológicos. Estudos longitudinais que esclareçam esta associação e os mecanismos subjacentes são necessários e os seus resultados podem ter um grande impacto na previsão do desenvolvimento de osteoporose e doença cardiovascular e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas. Uma possível estratégia, que carece de avaliação por estudos, seria a avaliação cardiovascular de doentes com osteoporose e a realização de densitometria em doentes com história de doença cardiovascular.⁴⁵

Agradecimentos

Dr^a. Ana Paula Barbosa

Prof. Dr. Mário Mascarenhas

Referências Bibliográficas

1. Iranpour, D. et al., 2014. Bone mineral density is not related to angiographically diagnosed coronary artery disease. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, 17(2), pp.111–115.
2. Prasad, M. et al., 2014. Coronary microvascular endothelial dysfunction is an independent predictor of development of osteoporosis in postmenopausal women. *Vascular health and risk management*, 10, pp.533–538.
3. Alan, B. et al., 2016. Relationship between osteopenic syndrome and severity of coronary artery disease detected with coronary angiography and Gensini score in men. *Clinical Interventions in Aging*, 11, pp.377–382.
4. Campos-Obando, N. et al., 2015. Bone health and coronary artery calcification: The Rotterdam Study. *Atherosclerosis*, 241, pp.278–283.
5. Paccou, J. et al., 2015. Ischemic heart disease is associated with lower cortical volumetric bone mineral density of distal radius. *Osteoporosis International*, 26, pp.1893–1901.
6. Longo, D. et al., 2012. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill, pp.1998-2014.
7. Abdel-Latif, A., Heron, P.M., Morris, A.J. & Smyth, S.S., 2015. Lysophospholipids in coronary artery and chronic ischemic heart disease. *Curr Opin Lipidol*, 26(5), pp.432-437.
8. Veiga Silva, A.C. et al., 2014. Fatores associados à osteopenia e osteoporose em mulheres submetidas à densitometria óssea. *Revista brasileira de reumatologia*, 55(3), pp.223–228.
9. Kasturi, G.C., Cifu, D.X. & Adler, R.A., 2009. A Review of Osteoporosis: Part I. Impact, Pathophysiology, Diagnosis and Unique Role of the Psychiatrist. *PM and R*, 1(3), pp.254–260.
10. Becker, C., 2006. Pathophysiology and Clinical Manifestations of Osteoporosis. *Clinical Cornerstone*, 8(1), pp.19-27
11. Costa, A.L.D. et al., 2016. Osteoporosis in primary care: An opportunity to approach risk factors. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 56(2), pp.111–116.
12. Kanis, J.A. et al., 1994. The diagnosis of osteoporosis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 9(8), pp.1137–1141.
13. Riggs, B.L. & Melton, L.J., 1995. The worldwide problem of osteoporosis: Insights afforded by epidemiology. *Bone*, 17(5 SUPPL. 1), pp. 505S-511S.

14. Pello, A.M. et al., 2015. Differential profile in inflammatory and mineral metabolism biomarkers in patients with ischemic heart disease without classical coronary risk factors. *Journal of Cardiology*, 66, pp.22–27.
15. Abbas, Abul K; Fausto, Nelson; Kumar, Vinay; Aster, Jon C., 2010. *Robbins & Cotran: Patologia - Bases patológicas das doenças*. 8ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier, pp.553-554
16. *Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la Cardiopatía Isquémica Crónica*, México: Instituto Mexicano del Seguro Social.
17. Carvalho, A. and Sousa, J., 2001. Cardiopatía Isquêmica. *Revista Brasileira de Hipertensão*, 8(3).
18. Kumar, P.;Clark, M., 2012. *Kumar & Clark's clinical medicine*. 8th ed. Edinburgh: Saunders, pp.723-728
19. Padang, R. & Pellikka, P.A., 2016. The role of stress echocardiography in the evaluation of coronary artery disease and myocardial ischemia in women. *Journal of Nuclear Cardiology*, 23(5), pp.1023–1035.
20. Park, S.-M. & Merz, C.N.B., 2016. Women and Ischemic Heart Disease: Recognition, Diagnosis and Management. *Korean Circulation Journal*, 46(4), pp.433-442
21. Brewer, L.P.C., Svatikova, A. & Mulvagh, S.L., 2015. The challenges of prevention, diagnosis and treatment of ischemic heart disease in women. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 29(4), pp.355–368.
22. Agbor-Etang, B.B. & Setaro, J.F., 2015. Management of Hypertension in Patients with Ischemic Heart Disease. *Current Cardiology Reports*, 17 (119), pp. 1-7.
23. Sibilitz, K.L., Benn, M. & Nordestgaard, B.G., 2014. Creatinine, eGFR and association with myocardial infarction, ischemic heart disease and early death in the general population. *Atherosclerosis*, 237, pp.67–75.
24. Christoffersen, M. & Tybjærg-Hansen, A., 2015. Visible aging signs as risk markers for ischemic heart disease: Epidemiology, pathogenesis and clinical implications. *Ageing Research Reviews*, 25, pp.24–41.
25. Miot, H.A. et al., 2006. Association between coronary artery disease and the diagonal earlobe and preauricular creases in men. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 81(1), pp.29–33.
26. Nakamura, M. et al., 2015. Quantitative circumferential strain analysis using adenosine triphosphate-stress/rest 3-T tagged magnetic resonance to evaluate regional contractile dysfunction in ischemic heart disease. *European Journal of Radiology*, 84(8), pp.1493–1501.
27. Bhatia, M., 2014. Evaluation of ischemic heart disease and viability by cardiac MRI. *Indian Heart Journal*, 66, pp.143–144.

28. Fihn, S.D. et al., 2015. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 149(3), pp.e5–e23.
29. Petersen, J.W. & Pepine, C.J., 2015. Microvascular Coronary Disfunction and Ischemic Heart Disease - Where Are We in 2014?. *Trends Cardiovasc Med*, 25 (2), pp.98–103.
30. Bavry, A.A. et al., 2015. Impact of aspirin according to type of stable coronary artery disease: Insights from a large international cohort. *American Journal of Medicine*, 128(2), pp.137–143.
31. Keach, J.W., Yeh, R.W. & Maddox, T.M., 2016. Dual Antiplatelet Therapy in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *Current atherosclerosis reports*, 18(5), pp.1-8.
32. Weiss, S. & Weintraub, W., 2015. Revascularization vs. Medical Therapy in Stable Ischemic Heart Disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 58(3), pp.299–305.
33. Povsic, T.J., 2016. Current State of Stem Cell Therapy for Ischemic Heart Disease. *Current Cardiology Reports*, 18(17), pp.1-10.
34. Mann, D., Zipes, D., Libby, P. & Bonow, R. (2015). *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 10th ed., Philadelphia: Saunders, p.604.
35. WHO Scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level - Summary Meeting Report Brussels, Belgium, 5-7 May 2004. <http://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf> consultado a 11/02/2017
36. Saavedra, A. et al., 2016. Osteoporose em 12 questões. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 11(2), pp.296–306.
37. Rosenwasser, M.P. & Cuellar, D., 2016. Medical management of osteoporosis and the surgeons' role. *Injury*, 47 S1, pp.S62–S64.
38. Drake, M.T., Clarke, B.L. & Lewiecki, E.M., 2015. The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis. *Clinical Therapeutics*, 37(8), pp.1837–1850.
39. Ivaska KK, Lenora J, Gerdhem P, Akesson K, Väänänen HK, Obrant KJ, 2008. Serial assessment of serum bone metabolism markers identifies women with the highest rate of bone loss and osteoporosis risk. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, pp. 2622-2632.
40. Yamazaki, S. et al., 2004. Effect of walking exercise on bone metabolism in postmenopausal women with osteopenia/osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 22(5), pp.500–508.
41. Longo, D. et al., 2012. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill, pp.3120-3135.

42. Neer, R.M. et al., 2001. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, 344(19), pp.1434–1441.
43. Cauley, J.A. & Farhat G.N., 2008. The link between osteoporosis and cardiovascular disease. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2008, 5(1), pp.19–34
44. Vassalle, C. & Mazzone, A., 2015. Bone loss and vascular calcification: A bi-directional interplay? *Vascular Pharmacology*, 86, pp.77–86.
45. Laroche M, et al., 2016. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Joint Bone Spine*.
46. Rajzbaum G, Bezie Y., 2006. Postmenopausal osteoporosis and atheroma. *Joint Bone Spine*,73, pp.661–666.
47. Bennett B.J., Scatena M., Kirk E.A., Rattazzi M., Varon R.M., Averill M., et al., 2006. Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE^{-/-} mice, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 26, pp. 2117–2124.
48. Kahles F., Findeisen H.M., Bruemmer D., 2014. Osteopontin: a novel regulator at the cross roads of inflammation, obesity and diabetes, *Mol Metab.* 3, pp.384–393.
49. Tousoulis D., Siasos G., Maniatis K., Oikonomou E., Kioufis S., Zaromitidou M., et al., 2013. Serum osteoprotegerin and osteopontin levels are associated with arterial stiffness and the presence and severity of coronary artery disease, *Int. J. Cardiol.*, 167, pp. 1924–1928.
50. Wada T., McKee M.D., Steitz S., Giachelli C.M., 1999. Calcification of vascular smooth muscle cell cultures: inhibition by osteopontin, *Circ. Res.*, 84, pp.166–178.
51. Register T.C., Hruska K.A., Divers J., et al., 2014. Sclerostin is positively associated with bone mineral density in men and women and negatively associated with carotid calcified atherosclerotic plaque in men from the African American-Diabetes Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 99, pp. 315–21.
52. Goncalves FL, Elias RM, Dos Reis LM, et al., 2014. Serum sclerostin is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *BMC Nephrol*, 15, p. 190.
53. Tunon D, Cannata JB, Roman P, et al., 2014. Association of matrix GLA protein functional polymorphisms with loss of bone mineral density and progression of aortic calcification. *Osteoporosis Int.*, 25, pp.1237–46.
54. Koos R, Mahnken AH, Muhlenbruch G, Brandenburg V, Pflueger B, Wildberger JE, Kuhl HP., 2005. Relation of oral anticoagulation to cardiac valvular and coronary calcium assessed by multislice spiral computed tomography. *Am J Cardiol.*,96, pp. 747–749.

55. Booth SL, Broe KE, Gagnon DR, Tucker KL, Hannan MT, McLean RR, Dawson-Hughes B, Wilson PW, Cupples LA, Kiel DP., 2003. Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. *Am J Clin Nutr.*, 77, pp. 512-516.
56. Booth SL, Tucker KL, Chen H, Hannan MT, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson PW, Ordovas J, Schaefer EJ, Dawson-Hughes B, Kiel DP., 2000. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr.*, 71, pp. 1201-1208.
57. Jie KS, Bots ML, Vermeer C, Witteman JC, Grobbee DE., 1995. Vitamin K intake and osteocalcin levels in women with and without aortic atherosclerosis: a population-based study. *Atherosclerosis*, 116, pp. 117-123.
58. Aikawa E., Nahrendorf M., Figueiredo J.L., Swirski F.K., Shtatland T., Kohler R.H., et al., 2007. Osteogenesis associates with inflammation in early-stage atherosclerosis imaging in vivo, *Circulation* 116, pp. 2841–2850.
59. Cheng X.W., Kikuchi R., Ishii H., Yoshikawa D., Hu L., Takahashi R., et al., 2013. Circulating CatK as a potential novel biomarker of coronary artery disease, *Atherosclerosis* 228, pp. 211–216.
60. Han J., Luo T., Gu Y., Li G., Jia W., Luo M., 2009. Cathepsin K regulates adipocyte differentiation: possible involvement of type I collagen degradation, *Endocr. J.* 56, pp. 55–63.
61. Prié D., 2015. The couple fibroblast growth factor 23/Klotho. *Ann Biol Clin*, 73, pp. 299–304.
62. Mazzaferro S., Pasquali M., Pirrò G., Rotondi S., Tartaglione L., 2010. The bone and the kidney, *Arch. Biochem. Biophys.* 503, pp. 95–102.
63. Wesseling-Perry K, Juppner H., 2013. The osteocyte in CKD: new concepts regarding the role of FGF23 in mineral metabolism and systemic complications. *Bone*, 54, pp. 222–229.
64. Ärnlöv J, Carlsson AC, Sundström J, et al., 2013. Serum FGF23 and risk of cardiovascular events in relation to mineral metabolism and cardiovascular pathology. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8, pp.781–786.
65. Di Giuseppe R, Kuhn T, Hirche F, et al., 2015. Plasma fibroblast growth factor 23 and risk of cardiovascular disease: results from the EPIC-Germany case-cohort study. *Eur J Epidemiol*, 30, pp.131–41.
66. Mirza M.A., Alsiö J., Hammarstedt A., Erben R.G., Michaëlsson K., Tivesten A., et al., 2011. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with fat mass and dyslipidemia in two independent cohorts of elderly individuals, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 31, pp. 219–227.

67. Mirza MA, Karlsson MK, Mellström D, et al., 2011. Serum fibroblast growth factor- 23 (FGF-23) and fracture risk in elderly men. *J Bone Miner Res*, 4, pp. 857–64.
68. Jono S., Shioi A., Ikari Y., Nishizawa Y., 2006. Vascular calcification in chronic kidney disease, *J. Bone Miner. Metab.*, 24, pp.176–181.
69. Diamond TW, Botha JR, Wing J., 1986. Parathyroid hypertension: a reversible disorder. *Arch Int Med*, 146, pp.1709–12.
70. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG., 1995. A Quantitative Assessment of Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease: Probable Benefits of Increasing Folic Acid In- takes. *JAMA*, 274, pp. 1049-1057.
71. Johnson, R.C., Leopold, J.A. & Loscalzo, J., 2006. Vascular calcification: Pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circulation Research*, 99, pp.1044–1059.
72. Herrmann M., Schäfer C., Heiss A., Gräber S., Kinkeldey A., Büscher A., et al., 2012. Clearance of fetuin-A-containing calciprotein particles is mediated by scavenger receptor-A, *Circ. Res.*, 111, pp. 575–584.
73. Kadoglou N.P., Kottas G., Lampropoulos S., Vitta I., Liapis C.D., 2014. Serum levels of fetuin-A, osteoprotegerin and osteopontin in patients with coronary artery dis- ease: effects of statin (HMGCoA-reductase inhibitor) therapy, *Clin. Drug Investig.*, 34, pp. 165–171.
74. Yamada, S. et al., 2015. Fetuin-A decrease induced by a low-protein diet enhances vascular calcification in uremic rats with hyperphosphatemia. *Am J Physiol Renal Physiol*, 309(8), pp.F744-54.
75. Hansen D., Rasmussen K., Rasmussen L.M., Bruunsgaard H., Brandi L., 2014 Aug 12. The influence of vitamin D analogs on calcification modulators, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and inflammatory markers in hemodialysis patients: a randomized cross-over study, *BMC Nephrol.*, 15, pp.130.
76. An W.S., Lee S.M., Son Y.K., Kim S.E., Kim K.H., Han J.Y., et al., 2012. Omega-3 fatty acid supplementation increases 1,25-dihydroxyvitamin D and fetuin-A levels in dialysis patients, *Nutr. Res.*, 32, pp. 495–502.
77. Sanada M, Taguchi A, Higashi Y, et al., 2004. Forearm endothelial function and bone mineral loss in postmenopausal women. *Atherosclerosis.*, 176, pp. 387–392.
78. Warburton, D.E.R et al., 2007. Cardiovascular disease and osteoporosis: Balancing risk management. *Vascular Health and Risk Management* 2007, 3(5), pp. 673–689.
79. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, et al., 2002. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev*, 23, pp. 90–119.
80. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, et al., 1997. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for

- the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17, pp. 680–687.
81. Chen, S.J. et al., 2015. Osteoporosis Is Associated With High Risk for Coronary Heart Disease - A Population-Based Cohort Study. *Medicine*, 94 (27), pp.1–6.
 82. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, Chihara K., 2002. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J.*, 49, pp. 211-217.
 83. Jin, S. et al., 2015. Statin use and risk of fracture: a meta-analysis, 8(5), pp. 8269–8275.
 84. Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, Sanders KM, Nicholson GC., 2002. Statin use, bone mineral density, and fracture risk. *Arch Intern Med.*, 162(5), pp. 537-540.
 85. Osako M.K., Nakagami H., Koibuchi N., Shimizu H., Nakagami F., Koriyama H., et al., 2010. Estrogen inhibits vascular calcification via vascular RANKL system: common mechanism of osteoporosis and vascular calcification, *Circ. Res.*, 107, pp. 466–475.
 86. Mendelsohn ME., 2002. Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *Am J Cardiol.*, 20, pp. 12E-17E.
 87. Liu G.Y., Liang Q.H., Cui R.R., Liu Y., Wu S.S., Shan P.F., et al., 2014. Leptin promotes the osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells from female mice by increasing RANKL expression, *Endocrinology* 155, pp. 558–567
 88. Zhan, J.-K. et al., 2015. Artery calcification, osteoporosis, and plasma adiponectin levels in Chinese elderly. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*, 44, pp.539–543.
 89. Ramseier E., 1962. Arteriosclerosis in the arteries of bone. *Virchows Arch*, 336, pp.77–86.
 90. Shokry M. et.al., 2012. Relation between postmenopausal osteoporosis and coronary and peripheral arterial disease. *Middle East Fertility Society Journal*, 17, pp. 181–186.
 91. Pentti, K. et al., 2009. Use of calcium supplements and the risk of coronary heart disease in 52-62-year-old women: The Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Maturitas*, 63, pp.73–78.
 92. Wang, J.C. et al., 2016. Adverse cardiovascular effects of nitrogen-containing bisphosphonates in patients with osteoporosis: A nationwide population-based retrospective study. *International Journal of Cardiology*, 215, pp .232–237.
- Fig.1. Abbas, Abul K; Fausto, Nelson; Kumar, Vinay; Aster, Jon C., 2010. *Robbins & Cotran: Patologia - Bases patológicas das doenças*. 8ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier, p. 554
- Fig. 2. Longo, D. et al., 2012. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill, p.2002
- Fig.3. Longo, D. et al., 2012. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill, p. 2012
- Fig.4. Longo, D. et al., 2012. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill, p.2014

Fig.5. Fonseca, J.E.C., Canhão, H., Queiroz, M.V., 2013. Reumatologia Fundamental. Lisboa: Lidel, p.125

Fig.6. Longo, D. et al., 2012. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill, p.3123

Fig.7. Abbas, Abul K; Fausto, Nelson; Kumar, Vinay; Aster, Jon C., 2010. Robbins & Cotran: Patologia - Bases patológicas das doenças. 8ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier, p.1223

Fig.8. Longo, D. et al., 2012. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill, p.3120

Fig.9. Abbas, Abul K; Fausto, Nelson; Kumar, Vinay; Aster, Jon C., 2010. Robbins & Cotran: Patologia - Bases patológicas das doenças. 8ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier, p.1223

Fig.10. <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=53> consultado a 4 de Dezembro de 2016

Fig.11. Laroche M, et al., 2016. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. Joint Bone Spine.