

ESTUDO RETROSPECTIVO DE 123 PACIENTES PORTADORES DE OSTEOPOROSE COMPARANDO OS NÍVEIS SÉRICOS DO MARCADOR CTX-I ANTES E APÓS MEDICAÇÃO ANTIRREABSORTIVA

RETROSPECTIVE STUDY OF 123 OSTEOPOROTIC PATIENTS COMPARING SERUM LEVELS OF THE BONE RESORPTION MARKER CTX-I BEFORE AND AFTER ANTIRESORPTIVE MEDICATION

ALEXANDRE FELIPE FRANÇA¹, ALEXANDRE FELIPE FRANÇA FILHO², PRISCILA DELLANTONIA ZARDETTO², GABRIELA FELIPE FRANÇA³, AMÉRICO PINTO DE FREITAS¹

RESUMO

Objetivos: o propósito deste estudo revisional de pacientes osteoporóticos foi comparar os níveis séricos do marcador bioquímico de reabsorção óssea CTX-I coletado antes e após 25 dias a administração da medicação antirreabsortiva, além disso, verificar a possibilidade de uma redução precoce na concentração sérica deste marcador. Assim, demonstrar se uma coleta sistemática das amostras pode instituir um decréscimo na atividade de reabsorção óssea. **Métodos:** amostras sanguíneas foram obtidas após 8 horas de jejum durante o período da manhã, uma antes da medicação (CTX-I inicial) e outra após a administração (CTX-I final) endovenosa ou subcutânea. Comparamos os níveis séricos das amostras antes e após a medicação, calculando a variação (delta) do CTX-I final subtraído do CTX-I inicial relacionado ao CTX-I inicial. Outra medida foi a relação do CTX-I final dividido pelo CTX-I inicial. **Resultados:** a concentração média em 123 pacientes do CTX-I inicial foi 0.281 ng/ml e o CTX-I final foi de 0.122 ng/ml, obtendo-se uma redução de 56.62% no CTX-I final. Quando o delta apresentou um decréscimo de 39.13%. **Conclusão:** existe uma diferença estatística significativa quando se compara o CTX-I inicial dos mesmos pacientes osteoporóticos com o CTX-I final 25 após a medicação, confirmado pela redução de 56.62% e da redução em 39.13% de delta. A maneira sistemática de coleta se mostrou eficiente quando usada após antirreabsortivos, evidenciando a diminuição do turnover ósseo.

DESCRITORES: OSTEOPOROSE; ANTIRREABSORTIVOS; CTX-I

ABSTRACT

Purpose: compare the serum levels of the bone resorption biochemical marker CTX-I collected before and after 25 days of antiresorptive drug administration, furthermore verify the possible precocious reduction in the serum concentration of this marker. This way, we could be able to demonstrate if the systematic sample method of collection can support the early decrease of bone resorption activity. **Methods:** blood samples were obtained after 8 hours of fasting during the morning period, one before the antiresorptive medication (initial CTX-I) and the other (final CTX-I) 25 days after endovenous or subcutaneous drug administration. We compared the sample serum levels before and after the medication, calculating the variation (delta) of the final CTX-I subtracted to initial CTX-I related to the initial CTX-I. Another measure was the relation of the final CTX-I divided by the initial CTX-I. **Results:** average concentration in 123 patients of the initial CTX-I was 0.281 ng/ml and the concentration 25 days after medication was 0.122 ng/ml, therefore we obtained an reduction of 56.62% on the final CTX-I. When the delta was used an decrease of 39.13% was noticed. **Conclusion:** there is a significant statistical difference when comparing the initial CTX-I of the osteoporotic patients with the same person 25 days after the antiresorptive medication confirmed by the 56.62% biochemical marker reduction and the 39.13% delta average reduction. Serum dosage of CTX-I, made in a systematic way showed us to be efficient when used after the antiresorptive medication, decreasing the bone turnover.

KEY WORDS: OSTEOPOROTIC; ANTIRESORPTIVE; CTX-I

INSTITUIÇÃO

1 - Clínica Santa Helena Ortopedia e Traumatologia.

2 - Universidade de Araraquara - Departamento de Medicina.

3 - Centro Universitário Barão de Mauá- Departamento de Medicina.

INTRODUÇÃO

O metabolismo ósseo é caracterizado por uma fina cooperação que envolve as células desse tecido sendo elas osteoblastos, osteoclastos e osteócitos com intuito de regular a quantidade de tecido ósseo e a integridade de sua estrutura. Em doenças metabólicas como a osteoporose, o metabolismo ósseo é alterado ocorrendo mudanças na microarquitetura desse tecido e a consequente fragilidade óssea ⁽¹⁾. De acordo com a International Osteoporosis Foundation (IOF), uma em cada três mulheres após os 50 anos irão sofrer uma fratura osteoporótica, bem como um em cada quatro homens.

O turnover ósseo ocorre por um processo de duas atividades opostas: formação e reabsorção óssea. Durante o processo de remodelação a formação óssea é precedida pela reabsorção, sendo que as duas atividades são integradas pela unidade de remodelação óssea. No processo de reabsorção a dissolução do mineral e do catabolismo da matriz óssea pelos osteoclastos resulta na formação de uma cavidade reabsortiva e na liberação de componentes da matriz óssea. Desse modo, durante a formação os osteoblastos sintetizam a matriz óssea que preenche a cavidade e sofre mineralização. ⁽²⁾

O desenvolvimento de ensaios séricos e urinários para marcadores bioquímicos de turnover ósseo refletindo as atividades enzimáticas de osteoblastos e osteoclastos tem alto valor para investigar os complexos caminhos do metabolismo ósseo e suas alterações nas doenças, especialmente a osteoporose. ⁽³⁾

No presente, os marcadores mais sensíveis e específicos para a avaliação da reabsorção óssea tanto sérico quanto urinário são os fragmentos do colágeno tipo I dentre eles estão inclusos o intermolecular crosslinks pyridinoline (PYD), deoxypyridinoline (DPD), cathepsin K (CTX, NTX) e matrix-metalloproteases (MMP)-generated (CTX-MMP ou ICTP). A IOF e a International Federation of Clinical Studies (IFCC) realizaram um estudo revisional acerca das informações obtidas nos guidelines da IOF e no uso rotineiro da prática médica, e recentemente propôs como consenso que o marcador CTX-I é o mais indicado para o seguimento da terapêutica antirreabsortiva da osteoporose. ⁽⁴⁾

Por outro lado, esses marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo possuem algumas limitações como a inabilidade de distinguir a atividade metabólica dos diferentes compartimentos esqueléticos, devido a sua alteração em determinadas comorbidades e tratamentos, e também pela falta de especificidade do colágeno tipo I já que possui ampla distribuição em outros órgãos. Além disso, eles refletem principalmente a atividade dos osteoblastos ou dos osteoclastos e não dos

osteócitos os quais possuem papel central na manutenção da integridade esquelética. ⁽⁵⁾

A presente análise retrospectiva possui como intuito avaliar e comparar os níveis séricos do marcador bioquímico de reabsorção óssea CTX-I coletado antes e após 25 dias da administração de medicamentos antirreabsortivos, como também verificar a possibilidade de uma redução precoce da concentração sérica desse marcador. Dessa forma, inferir se a coleta sistemática das amostras pode embasar o decréscimo precoce da atividade reabsortiva patológica do tecido ósseo.

MÉTODOS

Foram revisados prontuários médicos de 123 pacientes com idade média de 65 anos, dos quais 112 eram do sexo feminino e 11 do sexo masculino. O estudo foi realizado na Clínica Santa Helena, na cidade de Catanduva-SP no período de janeiro a dezembro de 2015. Como preconiza as diretrizes pré-analíticas, as amostras de sangue foram obtidas após 8 horas de jejum durante o período da manhã e submetidas ao método de radioimunoensaio ou imuno ensaio enzimático. ⁽⁶⁾ A amostra inicial foi colhida antes da medicação antireabsortiva e a segunda 25 dias após a utilização da medicação. Todas as amostras foram avaliadas pelo laboratório do Hospital São Domingos na cidade de Catanduva-SP; os critérios de rejeição da amostra foram: hemólise acentuada, lipídemia acentuada, coágulos ou fibrina, plasma EDTA, infecção e inativação pela temperatura inadequada.

Os níveis do marcador CTX-I foram comparados antes e após a medicação, sendo possível o cálculo de sua variação (delta), $CTX-I \text{ final} - CTX-I \text{ inicial}$ relacionado sobre o CTX-I inicial. Outro parâmetro foi a relação do CTX-I final dividido pelo CTX-I inicial. Sendo que o próximo passo foi a análise estatística pelo teste T-student bicaudal com amostras pareadas. Os dados foram tabulados e processados no Windows Excel.

RESULTADOS

Seguindo a metodologia descrita no presente estudo, evidenciou-se que a concentração média em 123 pacientes do CTX-I inicial foi 0.281 ng/ml, sendo que 25 dias após a medicação essa concentração diminuiu para 0.122 ng/ml evidenciando, dessa forma, uma redução de 56.62% no CTX-I final (Gráfico 1). Quando se utilizou a variação delta foi encontrada uma redução média de 39.13% (Gráfico 2), ou seja, os níveis séricos finais desse marcador comparados com os níveis séricos no início do tratamento obtiveram uma redução de relevância estatística, com nível de significância $p = 1.2 \times 10^{-12}$.

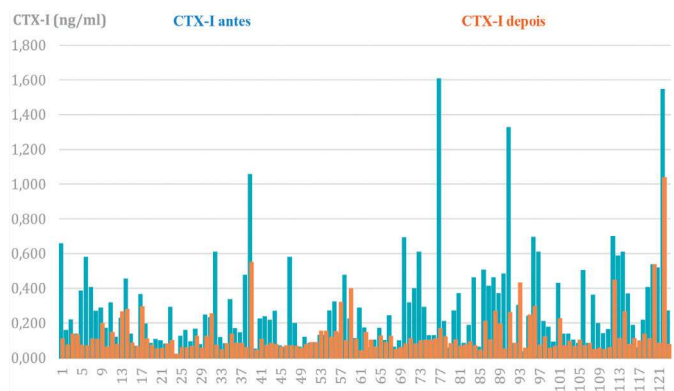


Gráfico 1- Comparação entre os níveis do marcador CTX-I antes e após a medicação.

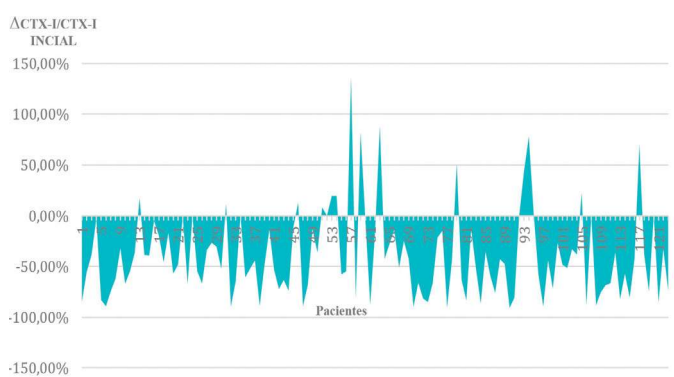


Gráfico 2 - Associação Δ CTX-I/CTX-I inicial em 123 pacientes.

DISCUSSÃO

Os marcadores de turnover ósseo estão sendo cada vez mais estudados, pois a osteoporose é uma doença de caráter ascendente na população mundial. Nesse contexto, os biomarcadores podem se tornar um método auxiliar no diagnóstico e fundamental no seguimento das doenças osteo-metabólicas, por serem pouco invasivos e acessar de modo eficaz o panorama da dinâmica óssea no organismo.⁽⁷⁾ Mais precisamente, os marcadores de reabsorção óssea tem como indicação para a prática clínica o CTX-I, devido ao consenso da IFCC e IOF, sendo um produto da degradação do colágeno tipo I na matriz óssea e que decresce rapidamente após a administração de medicação antirreabsortiva. (1)

Entretanto, existe um impasse no seu uso clínico, em detrimento a sua grande variabilidade pré-analítica e analítica. Os biomarcadores possuem influência principalmente pelo ciclo circadiano, com um pico nas primeiras horas da manhã e um nadir pela tarde. Outros fatores que impactam nos níveis dos marcadores são a função renal e a ingestão de alimentos que podem induzir uma redução nos seus níveis séricos ou urinários. Além disso, existem fatores de difícil controle que podem mediar essa variação, como por exemplo, a idade, estado de menopausa, sexo e comorbidades como hiperparatireoidismo primário e déficit de vitamina D.⁽⁶⁾ Portanto é necessária uma

padronização na coleta das amostras devido a sua ampla variação no âmbito laboratorial. Conforme a literatura expõe procuramos delinear um período adequado para a coleta das amostras e um espaço para a adequação da medicação antirreabsortiva aos indivíduos tratados, para mensurar o nível de variação dos marcadores de turnover ósseo.

Neste contexto, devido a sua grande variabilidade analítica e sua aplicabilidade na prática clínica, os estudos nos direcionam para a sua utilização principalmente para a predição do risco de fraturas, controle da eficácia terapêutica e seguimento dos pacientes. Com relação às fraturas, alguns estudos prospectivos de coorte e controle de caso sugerem que o aumento nos níveis dos biomarcadores prevê fraturas independentes da idade, da densidade mineral óssea e de fratura prévia, isto tem altas associações com mulheres idosas e pós-menopausa com predição para fraturas importantes como quadril e vértebras. Embora promissor, seu uso clínico para prevenção de fraturas necessita maior padronização quanto a obtenção de amostras e escolha do marcador adequado. ⁽⁸⁾

O uso desses biomarcadores para monitorar a eficácia do tratamento parece ganhar importância no manejo do paciente com osteoporose prática clínica, pois ao padronizar a coleta e comparar os valores após o uso da medicação antireabsortiva existe um rápido decréscimo nos níveis séricos dos marcadores, especialmente o CTX-I, estudos apontam que para uma redução de 40 a 70% após a administração de bifosfonatos em cerca de 36 meses.⁽⁹⁾ Quando as dosagens seriadas são comparadas ao mesmo paciente sua especificidade perante a eficácia do tratamento aumenta, sendo que o objetivo de monitorar a terapia com drogas antirreabsortivas em nosso estudo mostrou uma redução precoce do CTX-I em 25 dias, pode-se observar semelhança com a literatura à custa da diminuição dos níveis do CTX-I em 56.62% e uma variação delta de 39.13% após 25 dias da medicação antirreabsortiva.

Em relação aos dados expostos, o marcador se mostra mais eficaz ao quantificar a resposta mais rápida ao tratamento com antirreabsortivos em relação à densitometria óssea, pois este método avalia a resposta a terapia antirreabsortiva em média 12 meses após o início da medicação. A precocidade da detecção da redução do marcador CTX-I, parece ser um indicativo, contribuindo verificar a diminuição do risco de fratura e o insucesso da conduta terapêutica utilizada, ou seja, se os fármacos elegidos obtiveram sucesso e até mesmo se o paciente aderiu ao seu tratamento, pois teríamos que aguardar um longo período para verificar a densidade mineral óssea. Por outro lado, não se pode descartar o fato de que a densitometria ainda é o padrão ouro de diagnóstico da osteoporose, porém novos estudos comprovam que a quantificação dos biomarcadores ósseos está cada vez mais presente no cotidiano clínico

e o presente estudo afirma sua veracidade e eficácia quanto a monitorização da doença no período de aguardo para a densitometria, predizendo um curto intervalo de tempo (25 dias) após uso de antirreabsorptivos para já se observar uma diminuição sérica de significância estatística do marcador de destruição óssea (CTX-I). Tendo em vista o caráter ascendente epidemiológico da doença, a osteoporose afeta cerca de 10 milhões de pessoas no Brasil com prevalência de 11 a 23.8% de todos os tipos de fratura. Segundo o Ministério da Saúde foram gastos aproximadamente 51.8 milhões de reais para o tratamento de fraturas, levando aos pacientes além do impacto econômico uma possível diminuição na qualidade de vida, principalmente dos mais idosos, sugerindo fraturas por doenças osteo-metabólicas.⁽¹⁰⁻¹¹⁾ Portanto, apesar do custo elevado do exame (cerca de R\$ 220,00 reais), seu uso adequado pode aumentar o intervalo das medicações e especificar o tratamento dos pacientes, reduzindo diretamente os custos do Sistema de Saúde para o tratamento das complicações da osteoporose, inclusive para aqueles pacientes que estão recebendo a medicação antirreabsorptiva e ela não está sendo eficaz.

CONCLUSÃO

O presente estudo comprova que há uma diferença estatística significativa quando se compara o CTX-I inicial dos pacientes osteoporóticos com os resultados 25 dias após a medicação antirreabsorptiva avaliados no mesmo paciente, confirmado pela redução de 56.62% do marcador bioquímico e da redução média de 39.13% do delta. A dosagem sérica do marcador de reabsorção óssea CTX-I, feita de maneira sistemática, mostrou-se eficiente quando usada após a administração do fármaco evidenciando a diminuição do turnover ósseo. O método não pode ser usado como diagnóstico devido a ampla variabilidade orgânica dos marcadores, porém sua aplicabilidade clínica se mostrou importante quando voltada para monitorar o tratamento dos pacientes. Portanto, o uso padronizado e correto dos biomarcadores pode aumentar a especificidade e precocidade do tratamento antiosteoporótico, impactando diretamente nas suas complicações e no custo para o sistema de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Garnero P. New developments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis. *Bone* 2014; 66: 46-55.
2. Szulc P, Douglas C, Eastell R, Eastell R. In Rosen C J, 8ª. Manual de doenças Osteometabólicas e Distúrbios do Metabolismo Mineral. Rio de Janeiro, Brasil: Grupo Editorial Nacional, 2014: 241-246.
3. Naylor K, Eastell R. Bone turnover markers: use in osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 89-379.
4. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, Foldes A J, Garnero P, Griesmacher A, McClung M, Morris HA, Silverman S, Trenti T, Wahl DA, Cooper C, Kanis JA. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011; 22: 391-420.
5. Lombardi G, Lanteri P, Colombini A, Banfi G. Blood biochemical markers of bone turnover: pre-analytical and technical aspects of sample collection and handling. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50: 89-771.
6. Lee J, Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. *Ann Lab Med* 2012; 32: 105-112.
7. Biver E, Chopin F, Coiffier G, Brentano T F, Bouvard B, Garnero P, Cortet B. Bone turnover markers for osteoporotic status assesment? A systematic review of their diagnosis value at baseline in osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2012; 79: 20-25.
8. Garnero P, Hausher E, Chapeuy M C, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, Cormier C, Bréart G, Meunier P J, Delmas P D. Type I collagen racemization and isomerization and risk of fracture and postmenopausal women: The OFELY prospective study. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 826-833.
9. Cabral H W S, Andolphi B F G, Ferreira B V C, Alves D C F, Morelato R L, Filho Chambo A, Borges L S. O uso dos biomarcadores na clínica da osteoporose. *Rev Assoc Med Bras* 2016; 62: 368-376.
10. Pinheiro M M, Eis S R. Epidemiologia de fraturas pela osteoporose no Brasil: o que temos e o que precisamos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010; 54: 70-164.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Quedas de idosos. SUS gasta quase R\$ 81 milhões com fraturas em idosos em 2009. Disponível em: [http://www.singlecare.com.br/news/sus-gasta-quase-r\\$-81-milh%C3%B5es-com-fraturas-em-idosos-em-2009-saiba-mais/](http://www.singlecare.com.br/news/sus-gasta-quase-r$-81-milh%C3%B5es-com-fraturas-em-idosos-em-2009-saiba-mais/). [Links]